

THESIS

WÜRZBURG

1967

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg  
Vorstand: Prof. Dr. G. S c h a l t e n b r a n d

---

ZENTRALNERVÖSE AUSFÄLLE NACH DIPHtherIE

LANE MEDICAL LIBRARY  
STANFORD UNIVERSITY  
300 PASTEUR ROAD  
PALO ALTO, CALIFORNIA

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius Maximilians Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Siegrun Kalkbrenner  
aus Stralsund

Würzburg 1967





Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA40153518\\_0096](https://archive.org/details/IA40153518_0096)



Aus der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg  
Vorstand: Prof. Dr. G. S c h a l t e n b r a n d

---

ZENTRALNERVÖSE AUSFÄLLE NACH DIPHTHERIE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der  
Hohen Medizinischen Fakultät  
der

Julius Maximilians Universität Würzburg  
zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Siegrun Kalkbrenner  
aus Stralsund

Würzburg 1967

Referent: Privatdozent Dr. H. Ch. H o p f

Korreferent: Professor Dr. G. S c h a l t e n b r a n d

Tag der Promotion:

19 1. 68

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Universität Würzburg

In necessariis unitas,  
in dubiis libertas,  
in omnibus autem caritas.

Meinen lieben Eltern  
in Dankbarkeit gewidmet

## INHALTSVERZEICHNIS

|                         | Seite |
|-------------------------|-------|
| I. Einleitung           | 1     |
| II. Kasuistik           | 2     |
| III. Diskussion         | 34    |
| IV. Zusammenfassung     | 62    |
| V. Literaturverzeichnis | 65    |

## EINLEITUNG

Neurologische Ausfälle nach Diphtherie sind häufig. Eine der bekanntesten Komplikationen ist die Polyneuritis (SCHEID u. WIECK 1949 und 1952, SCHEID 1951, SCHEID u. PETERS 1952). SCHEID u. WIECK 1952 haben 2292 Diphtherie- kranke mit Polyneuritiden eingehend untersucht und kamen auf Grund ihrer Ergebnisse zu dem Schluß, daß eine weit- gehende Parallelität zwischen dem Schweregrad der diphthe- rischen Halsentzündungen und den Folgezuständen am Nerven- system besteht; und zwar sind die neurologischen Ausfälle bei schwerer Diphtherie häufiger und auch ausgedehnter als bei leichten Diphtherie-Fällen.

Auf eine Beteiligung der Nervenwurzeln und der Meningen im Sinne einer Meningo-Radiculo-Polyneuritis haben GLASER 1939 und STRÖDER u. NIGGEMEYER 1963 hingewiesen. SAWADA 1901, REICHE 1916, POCKELS 1931, JAKUBOWITZ 1932 berichten über reine Meningitiden als Folge von Diphtherie; PETTE 1942 hat jedoch dagegen eingewendet, daß eine derartige Kompli- kation zumeist auf einer Mischinfektion beruhe.

Die Frage der Plexuslähmung nach Diphtherie, die aus dem üblichen Bild der Polyneuritis herausfällt, jedoch nach Serumgaben gar nicht selten beobachtet wird, verdient in diesem Zusammenhang auch Beachtung. Fallbeschreibungen dazu haben PORTA 1939 und HABERMANN 1952 gegeben.

Seit frühester Zeit zieht sich durch die Literatur immer wieder die Diskussion, ob zentral-nervöse Komplikationen bei einer Diphtherie vorkommen können. Eine ganze Reihe von Autoren hat diese Frage bejaht und zwar auf Grund

klinischer und zum Teil auch auf Grund autoptischer Befunde (SEROG 1916, QUERIDO 1928, HALL 1932, JAKUBOWITZ 1932, CAMPAILLE 1933, ROUDINESCO 1933, MÜHLENKAMP 1934, BARBEROUSSE u. SUAREZ 1935, GLANZMANN u. SALAND 1935, SCHRANK 1937, PORTA 1939, PETTE u. KALM 1942, LIESSENS 1949, DOLGOPOL u. KATZ 1949 und 1950, MEREGALLI u. CAZZANIGA 1960).

In der neurologischen Universitätsklinik Würzburg wurde eine ganze Reihe von Patienten behandelt, die in der Vorgeschichte eine Diphtherie angegeben haben. Bei einigen von ihnen mußten bestimmte polyneuritische Erkrankungen ursächlich auf die Diphtherie bezogen werden. In einigen Fällen entwickelten sich jedoch einer disseminierten Encephalomyelitis ähnliche Krankheitsbilder. Die vorliegende Arbeit hat es sich zur Aufgabe gemacht, den Zusammenhang zwischen diesen zentral-nervösen Ausfällen und der Diphtherie zu diskutieren.

#### KASUISTIK

Grundsätzlich ist ein Zusammenhang einer neurologischen Erkrankung mit einer vorausgehenden Diphtherie auf folgende Weise denkbar:

- 1) Herdförmige ZNS-Ausfälle könnten Ausdruck eines embolischen Geschehens sein, etwa bei einer begleitenden Endocarditis oder durch autochthone Thrombenbildung in den arteriellen Gefäßen.
- 2) Auch Hämorrhagien, die sich im Rahmen einer Arteriitis entwickeln, kommen bei der Diphtherie vor und müssen so als

weitere Ursache umschriebener Alterationen zentralnervöser Strukturen berücksichtigt werden. Für alle Krankheitsbilder, die sich auf der Basis eines Gefäßprozesses herausbilden, hat wohl zu gelten, daß sie keinen progredienten oder rezidivierenden Verlauf aufweisen und daß der Liquor unverändert bleibt oder höchstens eine leichte Eiweißvermehrung zeigt.

- 3) Ein Zusammenhang zwischen Diphtherie und ZNS-Ausfällen ist auch nach der Art der post- oder parainfektiösen Encephalomyelitis denkbar, wie dies nach Virusinfektion und Vaccination geläufig ist. Dabei handelt es sich um perivenöse, histiocytäre Infiltrate mit Gliawucherungen, die über das ganze Zentralorgan verstreut sind. In der Umgebung dieser Infiltrate werden Markscheiden und Achsenzyylinder geschädigt, und es kommt zu Entmarkungsherden entlang der Gefäße mit entsprechender Gliawucherung. Auch dieses Krankheitsbild verläuft im allgemeinen mit nur einem einzigen Krankheitsschub.
- 4) Im Rahmen immunologischer Überlegungen wäre auch zu diskutieren, ob die Diphtherie beispielsweise eine Autoallergisierung in Gang setzt. Dies wäre besonders bei den Patienten zu erwägen, bei denen mehrfache Erkrankungen an Diphtherie vorgekommen sind. Ein derartiges Geschehen kommt auch für die Fälle in Frage, bei denen sich initial eine polyneuritische Schädigung herausbildet und anschließend erst die MS-Symptomatik auftritt. Beides wird noch näher zu diskutieren sein.
- 5) Auch können allergische Reaktionen nach Serumgaben neurologische Erkrankungen auslösen. Leitsymptom - besonders nach Tetanusserumgaben - ist dabei die obere Plexusneuritis und das typische Bild der proximalen Schultermuskellähmung. Das pathologisch-anatomische Substrat für

diese Krankheitsbilder liegt nach STURM und WAWERSIK 1963 in einer überschießenden Antigen-Antikörper-Reaktion in Form von urticariell-serösen Nervenentzündungen. Im Liquor kommt es zu einer lymphocytären Pleocytose. Nach LIESSENS 1949 lokalisieren sich die postvaccinalen Nervenerkrankungen bevorzugt im ZNS, während die nervösen Erscheinungen im Rahmen der Serumkrankheit sich mit Vorliebe peripher abspielen.

- 6) Es wäre auch denkbar, daß das Diphtherie-Toxin auf hämatogenem Wege das ZNS schädigt, wie dies u.a. für die postdiphtherischen Veränderungen am Herzmuskel und an den Nebennieren geläufig ist. Diese Art der Entstehung zentralnervöser Komplikationen trifft aber wohl nur für die Fälle zu, die mit einem einmaligen Krankheitsbild reagieren.
- 7) Eine direkte Erregereinwirkung wurde besonders früher mit postdiphtherischen Veränderungen am ZNS in Zusammenhang gebracht, wie dies u.a. auch für die *Spirochäta pallida* bei der progressiven Paralyse angenommen wird. Es finden sich in der Literatur aber Berichte darüber, daß die *Corynebakterien* Löffler im Blut und sogar im Liquor nachgewiesen werden konnten, ohne daß es zu einer Affektion zentralnervöser Strukturen gekommen wäre.
- 8) Als unspezifisches Auslösungsmoment neurologischer Erkrankungen ist auch zu berücksichtigen, daß sich die Diphtherieinfektion als Stress im Sinne SELYE auswirken kann. Etwas derartiges könnte gerade für die Entstehung MS-artiger Krankheiten eine Rolle spielen.
- 9) Es kann natürlich sein, daß keine dieser Möglichkeiten zutrifft. Eine sichere Zuordnung zu einem der vorgenannten Entstehungsarten ist auf Grund unserer bisherigen Kenntnisse

nicht möglich, nachdem andere Möglichkeiten der Klärung außer den klinischen Gegebenheiten nicht zur Verfügung stehen. Es soll dennoch an Hand der klinischen Daten diskutiert werden, welcher Entstehungsmodus im einzelnen wahrscheinlich sein könnte.

#### Fall 1:

Erika He., 17 Jahre, Landdienstmädel

Die adipöse Patientin aus Sommerhausen gab in der Anamnese Mumps als Kinderkrankheiten an.

1942 erkrankte sie an Scharlach und 10 Wochen danach - im September 1942 - an einer Diphtherie, die bei der Aufnahme in der Infektionsabteilung der hiesigen medizinischen Klinik durch positiven Rachenabstrich gesichert wurde. 3 Wochen nach Beginn der Erkrankung trat eine Hemiparese der linken Seite auf, wiederum eine Woche später kam noch eine zentrale Fazialisparese hinzu. Mitte Oktober 1942 - also 6 Wochen nach Beginn der Erkrankung - wurden Doppelbilder angegeben. Die Patientin klagte außerdem über Schluckbeschwerden und ein Spannungsgefühl im rechten Bein.

Internistisch war eine mäßige Adipositas, Verbreiterung der Herzgrenzen und ein systolisches Geräusch über der Spitze festzustellen. Es bestand eine geringe Arrhythmie. RR 90/60, normale Temperaturen, keine BSG-Erhöhung. Der übrige Organbefund war unauffällig.

Neurologisch bestand eine zentrale Fazialisparese links und eine doppelseitige leichte Gaumensegelparese. Schlaffe Hemiparese links ohne Atrophie. Der rechte Arm und das rechte Bein waren ebenfalls leicht paretisch. Abschwächung der Eigenreflexe am linken Arm, Bauchdeckenreflexe links

nicht auslösbar, rechts regelrecht. Patellar- und Achillesreflex rechts gegenüber links gesteigert. Bei Prüfung des Babinskischen Phänomens beidseits Dorsalneigung der Großzehen. Die Sensibilität war auf der gesamten linken Körperhälfte herabgesetzt. Die vegetativen Funktionen blieben ungestört

Im EKG wurden Zeichen eines Myocardschadens festgestellt. Therapeutisch wurde Betaxin, später Unterwassermassagen verordnet. Nach 8 Wochen begann die Patientin mit Gehübungen im Laufgraben. Die Rückbildung war gut, es bestanden lediglich Restparesen der Fußheber und am linken Arm.

Bei einer Nachuntersuchung im März 1946 war weiterhin eine Schwäche der linken Hand und noch ausgeprägter des linken Fußes vorhanden. Es bestand ein Peronaeusfuß. Das Rossolimosche Zeichen war links positiv. Desweiteren fanden sich leichte Sensibilitätsstörungen im Sinne einer Hvpästhesie in der linken Körperhälfte (Hand). Der weitere Verlauf konnte nicht verfolgt werden.

Diese Patientin bot also eindeutige zentralnervöse Ausfälle - möglicherweise von peripheren begleitet - die unmittelbar an die Diphtherieerkrankung anschlossen und wenige Wochen später durch neu aufschießende Symptome ergänzt wurden.

Als Ursache der Hemiplegie muß man hier zunächst ein embolisches Geschehen diskutieren, da bei der Diphtherie bekanntermaßen diese Komplikation auftreten kann und da bei der Patientin Zeichen eines Myocardschadens im EKG gefunden wurden, die möglicherweise Ausdruck einer diphtherischen Myocarditis gewesen sein können. Gegen die Annahme, daß es sich hier um eine Embolie gehandelt hat, spricht die Tatsache, daß die Hemiplegie nicht akut auftrat.

Nach den Angaben aus der Literatur entwickelt sich die Halbseitenlähmung auf Grund einer Embolie in der Zeit vom 12. bis 19. Tag (WORSTER-DROUGH and HILL 1931, MÜHLENKAMP 1934, TARANTO 1936, NOTTI 1936, GREVING und STENDER 1949). Bei unserer Patientin entwickelte sich das Krankheitsbild aber erst nach 3 Wochen. Auf Grund dieser Befunde meinen wir, daß das klinische Bild am ehesten einer Encephalomyelitis disseminata entspricht. Der enge zeitliche Zusammenhang ist auffällig. Das Intervall (3 Wochen) liegt in dem Rahmen, den wir auch von der postdiphtherischen Polyneuritis her kennen.

#### Fall 2:

Johann Zi., 43 Jahre,     Invalide

Keine Kinderkrankheiten. 1938 wurde er zur Wehrmacht einberufen.

Im November 1942 machte der Patient im Kaukasus eine Diphtherie durch (Alle Angaben bezüglich der Erkrankung wurden aus Lazarettmeldungen entnommen). Während dieser Erkrankung empfand er ein Schweregefühl in den Beinen und leichte Ermüdbarkeit nach wenigen Schritten, bis er schließlich über seine eigenen Füße stolperte. Auch hatte er Miktionsstörungen (Incontinentia urinae). Gleichzeitig setzten Schmerzen in der Kreuzgegend ein, die bis in den linken Oberschenkel, zeitweise bis in die linke Großzehe ausstrahlten. In den folgenden Jahren rezidierten diese Beschwerden mit wechselnder Intensität. Intercurrent traten auch Schmerzen im linken Arm auf. Beim Bücken und in der Hitze wurde ihm schwindelig und schwarz vor den Augen. Manchmal, aber nur ganz kurzfristig, sah er Doppelbilder. Desweiteren gab der Patient Kopfschmerzen an, die vor allem in die Schläfengegend lokalisiert wurden.

Ab 1945 klagte er auch über Schmerzen im rechten Arm. Außerdem traten Zuckungen im rechten Bein auf. Seit 1950 konnte er wegen starker Schmerzen in den Beinen und im Rücken seinen Beruf als Maurer nicht mehr ausüben. 1951 mußte er auf Grund dieser Beschwerden invalidisiert werden. 1953 wurde in der hiesigen neurologischen Universitätsklinik eine Augenmuskellähmung festgestellt. (Parese des rechten M. rectus inferior und eine Schwäche des rechten M. internus). Weiter bestand ein Horizontalnystagmus mit rotatorischer Komponente. Der Muskeltonus in den Beinen war beidseits erhöht, links stärker als rechts, der Patellarreflex links bis zum Klonus gesteigert. Spreizphänomen links, Intentionstremor der Arme und Beine. Herabsetzung der Berührungs- und Schmerzempfindlichkeit im Bereich des ganzen linken Beines. Es handelte sich um einen blassen asthenischen Patienten, der bei der internen Untersuchung keine Auffälligkeiten bot.

#### Neurologischer Befund 1960:

Der Augenhintergrund erschien normal, vor allem keine sichere Abblassung der Papillen. Beim Blick nach beiden Seiten war ein horizontaler, grobschlägiger Nystagmus zu sehen. Der Muskeltonus in den Beinen war leicht erhöht, links stärker als rechts. Der Gang wirkte breitbeinig, es fanden sich jedoch keine sicheren Zeichen einer Koordinationsstörung. Der Rombergsche Versuch sowie Blind- und Seiltänzerengang wurden sicher ausgeführt. In den oberen Extremitäten waren die Einzelbewegungen unkoordiniert, so daß es zu einem groben Vorbeizeigen beim Finger-Nasen-Versuch kam. Die Arm- und Beinreflexe waren seitengleich und sehr lebhaft, die Bauchhautreflexe in allen Etagen, links eine Spur schwächer als rechts, auslösbar. Pyramidenzeichen ließen sich nicht feststellen. Die Sensibilität

war für alle Qualitäten und in allen Bereichen ungestört. Bei der elektromyographischen Untersuchung aller 4 Extremitäten konnten spastische Veränderungen nicht objektiviert werden. Eine Liquoruntersuchung wurde vom Patienten abgelehnt.

Trotz des nicht ganz charakteristischen Verlaufes und der spärlichen objektiven Befunde wurde eine oligo-symptomatische Form der Multiplen Sklerose mit benignem Verlauf angenommen.

Klinisch handelt es sich hier zweifellos um einen lang hingezogenen Krankheitsprozeß, bei dem in wechselnder Folge immer wieder neurologische Ausfälle auftraten und sich wieder zurückbildeten. Mangels neurologischer Befunde aus der Zeit von 1942 - 1953 läßt sich nicht mit Sicherheit entscheiden, ob damals vielleicht eine Polyneuropathie vorlag. Die Ausfälle von 1953 lassen sich nur auf Grund einer multilokalen Krankheitslokalisation erklären, so daß diese Erkrankung der Multiplen Sklerose zugerechnet werden darf. Die zeitliche Koppelung wird hier weniger präzise angegeben (gleichzeitig mit der Diphtherieerkrankung), ist aber sicher als eng anzunehmen. Neben der Diphtherie muß auch die Möglichkeit eines unspezifischen Entstehungsmodus der Multiplen Sklerose im Sinne einer Auslösung durch Stress-Faktoren eingeräumt werden. Es wäre immerhin denkbar, daß Stress-Situationen möglicherweise zu einer Veränderung der Reaktionslage des Organismus führen und dadurch die Ausbildung zentralnervöser Erkrankungen entscheidend beeinflussen können.

Fall 3:

Helene We., 24 Jahre, Hausfrau

Die Patientin hatte als Kind Masern und war sonst nie ernstlich krank gewesen.

1935 machte sie eine Diphtherie durch, in deren Folge sich Blasenstörungen einstellten. Die Patientin litt an einer leichten Harninkontinenz. Desweiteren war sie schnell ermüdbar. 1941 bemerkte sie erstmals eine Schwäche in den Beinen. Der Gang war unsicher und schwankend. Im Frühjahr 1943 trat eine zunehmende Verschlechterung des Zustandes ein bis sie schließlich ohne fremde Hilfe gar nicht mehr gehen konnte. Sie gab außerdem ein pelziges Gefühl in der rechten Hand und den Beinen, rechts mehr als links, an. Auch bestand jetzt eine völlige Harninkontinenz. Aufnahme in die neurologische Universitätsklinik Würzburg im September 1943. Damals war beim Seitwärtsblick ein feinschlägiger Nystagmus auslösbar. Es bestand eine spastische Parese der Beine, gesteigerte Sehnenreflexe und ein positiver Babinski beidseits. Die Bauchhautreflexe fehlten. Der Rombergsche Versuch war durch starkes Schwanken behindert. Am linken Unterschenkel war das Gefühl für Berührung und Schmerz herabgesetzt.

Die Liquoruntersuchung ergab 38/3 Zellen, normale Eiweißwerte und einen Linksausfall der Mastixkurve bis X in Röhrchen 1 und 2. Nach einer Hg-Schmierkur besserte sich der Zustand der Patientin. Die Inkontinenz ging zurück und die Patientin konnte einige Schritte selbständig gehen. Die Pleocytose hatte sich zurückgebildet, die Mastixkurve blieb unverändert.

1944 klagte die Patientin über ziehende Schmerzen im Rücken bei längerem Stehen und Schwindelgefühl. Zuletzt traten auch Doppelbilder auf.

Bei der zweiten Aufnahme im Jahre 1945 war der Allgemeinzustand reduziert, der internistische Befund unauffällig.

Neurologischer Befund:

Temporäre Papillenhälften blaß. Es bestand ein grobschlüssiger Nystagmus in den Endstellungen. Augenmuskelparesen lagen nicht vor. Deutliche Rigidität in den unteren Extremitäten. Gehen nur mit Unterstützung für einige Schritte möglich. Der Gang war ataktisch. Rombergsches Zeichen und Knie-Hacken-Versuch konnten nicht ausgeführt werden. Zielbewegungen der Arme und Diadochokinese waren nicht gestört. Die Eigenreflexe der Arme waren ebenfalls intakt. Die Bauchhautreflexe fehlten in allen Etagen. Achilles- und Patellarreflex waren beidseits lebhaft auslösbar, rechts bis zum Klonus gesteigert. Babinski und Rossolimo beidseits positiv. Vom Rippenbogen abwärts wurde eine Hypästhesie angegeben, die Lageempfindung an den Fingern war ungestört. Die Liquoruntersuchung ergab 14/3 Zellen, keine Eiweißvermehrung, aber einen Ausfall in der Normomastixkurve bis VII im ersten und zweiten Röhrchen.

Die Behandlung erfolgte zunächst mit Chinin und Vitaminen, anschließend mit einer Serie Röntgenbestrahlungen. Damit wurde eine Besserung des Gehvermögens erreicht.

Auch hier haben wir den rechten typischen Verlauf einer Multiplen Sklerose vor uns, die klinische Symptomatologie paßt dazu. Wie im vorausgegangenen Fall ist das zeitliche Zusammentreffen als eng zu bezeichnen, wenn auch die Zeitangaben gleichfalls nur unbestimmt sind.

Bei den beiden nun zu schildernden Patienten traten die zentralnervösen Komplikationen im zeitlichen Zusammenhang mit einer Zweiterkrankung an Diphtherie auf.

Fall 4:

Anna Si., 34 Jahre, Buchhalterin

Die Patientin hatte mit 3 Jahren eine Pneumonie. Desweiteren waren rezidivierende Tonsillitiden aus der Kindheit erinnerlich.

Die Patientin erkrankte 1941 erstmals und 1948 im Anschluß an einen Scharlach wiederum an Diphtherie. 3 Wochen danach trat eine Schwäche in den Beinen auf, die sich nach einer Arsenkur besserte. 1949 hatte die Patientin einige Wochen Sehstörungen, gleichzeitig machte sich wieder eine leichte Gangunsicherheit bemerkbar, die in den folgenden Jahren mit wechselnder Intensität weiterhin bestand. Seit 1952 war die Handschrift der Patientin unleserlich. 1957 setzten Unsicherheit und Zittern bei Zielbewegungen sowie Gleichgewichtsstörungen ein. Wegen Verschlechterung des Gehvermögens und einer Fazialisparese links kam die Patientin im Dezember in die neurologische Universitätsklinik Würzburg.

Bei der Aufnahmeuntersuchung bestand eine juckende, erythematöse Infiltration proximal des rechten medialen Malleolus. An den inneren Organen kein krankhafter Befund.

Neurologischer Befund:

Im Bereich der Hirnnerven fand sich eine temporale Abblassung rechts, ein Nystagmus bei Konvergenzstellung der Augen, eine Mundfazialisparese links sowie eine leicht skandierende Sprache. Der Muskeltonus in den Beinen war bei passiver Bewegung im Sinne eines Rigors erhöht,

rechts ausgeprägter als links, der Gang ataktisch. In beiden Armen beginnende Spastik. Rechts fiel ein ausgeprägter Intentionstremor sowie eine Dysdiadochokinese auf. Der Finger-Nasen-Versuch konnte beidseits nur unsicher ausgeführt werden, der Knie-Hacken-Versuch war rechts nicht möglich, links ungenau. Deutliche Steigerung der Eigenreflexe an den Armen und Beinen mit rechtsseitiger Betonung. Rechts erschöpfbarer Achillesklonus. Babinski und Oppenheim beidseits positiv. Vibrationsempfinden an den beiden unteren Extremitäten herabgesetzt. Im Liquor fanden sich 12/3 Zellen und ein Gesamteiweiß von 30 mg%, eine Linkszacke bis VII in Röhrchen 3 und 4 bei der Normomastixreaktion.

Es wurde eine Hg-Schmierkur durchgeführt, außerdem Massagen, Bewegungsübungen und kleine Bluttransfusionen und Rohkostdiät. Nach Ablauf der Behandlung war das Befinden der Patientin etwas gebessert.

Die Patientin erkrankte zweimal an einer Diphtherie. Nach der Zweiterkrankung entwickelte sie eine Polysklerose. Diese Diagnose stützt sich auf die von der Patientin angegebenen Remissionen und die von uns erhobenen neurologischen Befunde, die eine multilokale Krankheitslokalisation erkennen lassen. Das zeitliche Intervall zwischen der Diphtherie und den ersten neurologischen Ausfällen ist eng. Wir neigen daher dazu, einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der Multiplen Sklerose und der Diphtherie zu sehen. Dazu muß betont werden, daß ein gewisser Teil der Bevölkerung eine Diphtherie durchgemacht hat und unabhängig davon ein neurologisches Krankheitsbild entwickelt hat. Ein Kausalzusammenhang zwischen Diphtherie und neurologischen Komplikationen ist natürlich nur dann zu dis-

kutieren, wenn - wie in diesem Fall - ein enger zeitlicher Konnex zwischen beiden Erkrankungen besteht.

Fall 5:

Gerhard Spi., 61 Jahre, pensionierter Betriebsleiter

Der Patient hatte als Kind Masern. Er erkrankte 1922 zum ersten Mal an Diphtherie.

Herr Spi. gab an, daß er während der Kriegszeit unter zeitweisen Gleichgewichtsstörungen gelitten habe. Im Dezember 1944 erkrankte er zum zweiten Mal an einer Diphtherie. Es schloß sich - möglicherweise als Ausdruck einer leichten Neuritis - eine Gaumensegelparese an. Im Februar/März 1945 trat eine Schwäche im ganzen Körper auf. Im Laufe der Jahre, von vorübergehenden Remissionen abgesehen, fortschreitende Verschlechterung des Gehvermögens. Außerdem litt der Patient an Parästhesien an den Beinen, die als Ameisenlaufen beschrieben wurden, und an Miktionsstörungen in Form einer leichten Harninkontinenz. 1952 erkrankte er an einer Hepatitis infectiosa.

Bei der Aufnahmeuntersuchung 1965 fand sich außer einer Lebervergrößerung, die 1 bis 2 Querfinger unterhalb des Rippenbogens palpabel war, kein sicherer pathologischer Befund an den inneren Organen.

Neurologischer Befund:

Am Augenhintergrund auffallend blasse Papillen beidseits. Es bestand ein gröberer monocularer Nystagmus des linken Auges beim Blick nach links und ein nur angedeuteter feinschlägiger monocularer Nystagmus des rechten Auges beim Blick nach rechts. Die übrigen Hirnnerven zeigten keine Besonderheiten. Die Beweglichkeit aller Extremitäten war erhalten. Deutliche spastische Tonuserhöhung in beiden

unteren Extremitäten. Der Gang imponierte ataktisch. Zeigerversuche und Haltungsreflexe ebenfalls mit Ataxie. Leichte Schwäche der Fußheber, vorwiegend links, mit Nachschleifen des Fußes. An den Armen linksbetonter leichter Intentionstremor. Die Eigenreflexe der oberen Extremitäten konnten mittellebhaft, links etwas betont, ausgelöst werden, an den Beinen waren sie beidseits gesteigert. Die Bauchdeckenreflexe waren in den unteren Etagen rechts nicht zu erhalten, links waren sie sehr schwach und rasch erschöpfbar. Beidseits positiver Babinski. Sensibel wurden Störungen für Berührung und Schmerz vom Unterbauch nach distal zunehmend angegeben, mit stärkerer Ausprägung an der linken Körperhälfte. Der Lagesinn war an den Beinen beidseits gestört, links nahezu aufgehoben, das Vibrationsempfinden an den Fingerspitzen abgeschwächt, an den Schienbeinen, Knöcheln und Zehen aufgehoben.

Im EEG zeigte sich eine angedeutete paroxysmale Dysrhythmie mit Mikroherdbefunden links temporal in Form einiger steiler Abläufe. Der lumbal entnommene Liquor war unauffällig.

Die Behandlung erfolgte mit Cortison und Hydergin. Trotz der intensiven Behandlung war keine objektive Änderung zu erreichen. Der Patient fühlte sich lediglich subjektiv gebessert.

Der Patient erkrankte 1922 und 1944 an einer Diphtherie. 2 Monate nach der zweiten Erkrankung traten neurologische Ausfälle auf, die - abgesehen von einer typischen postdiphtherischen Polyneuritis - auf einer Erkrankung der Seiten- und Hinterstränge des Rückenmarkes, aber auch auf zentralnervösen Störungen beruhten. Da der Patient vor der zweiten Diphtherieerkrankung über passagere Gleichgewichtsstörungen geklagt hatte, ist es durchaus denkbar,

daß die Diphtherie diese ehemals bestandenen neurologischen Ausfälle aggraviert hat. Das klinische Bild spricht für eine Multiple Sklerose.

In den beiden nachfolgenden Fällen (und siehe auch Fall Spi) hat sich im Anschluß an eine Diphtherie eine Polyneuritis entwickelt. Die ersten sicheren ZNS-Ausfälle, die als Beginn der Multiplen Sklerose gewertet werden müssen, stellten sich 2 Monate bis 2 Jahre später ein.

Fall 6:

Magdalene Ba., 35 Jahre,      Invalide

Die Patientin machte eine normale Kindheitsentwicklung durch. Keine Erkrankungen in der Vorgeschichte.

Die Patientin befand sich von 1945 bis 1948 in sowjetischer Gefangenschaft südlich von Moskau. Dort erkrankte sie im April 1945 an einer Diphtherie mit nachfolgenden Schluck- und Sprachstörungen und schließlich mit Lähmung beider Beine. Die Paresen bildeten sich innerhalb von 4 bis 5 Monaten wieder zurück. Im Winter 1945/46 nach einer fieberhaften Erkrankung traten erneut Lähmungserscheinungen mit Schwäche und Taubheitsgefühl an Händen und Füßen auf. Jedoch waren diese Ausfälle nicht mehr so ausgeprägt wie im Anschluß an die Diphtherie. Im Frühjahr 1947 erneutes Rezidiv, diesmal ohne fieberhafte Vorerkrankung. 1948 hatte die Patientin einen Arbeitsunfall im Bergwerk, wobei sie einen Abhang von 3 bis 4 Metern herunterstürzte und anschließend eine Stunde bewußtlos war. 1949 entwickelte sich eine lipophile Dystrophie, die als Folge der Mangelernährung in der Gefangenschaft angesehen wurde. Nach der Entlassung aus der Gefangenschaft erfolgte 1949 Einweisung

in ein Krankenhaus in Oldenburg wegen Sprachstörungen und schwankendem Gang. Ende 1958 klagte die Patientin über zunehmenden Druck über den Augen, Schleiersehen und Artikulationsstörungen. Wegen dieser Beschwerden wurde sie 9 Wochen im Franziskanerhospital in Bielefeld behandelt. Nach einer Lumbalpunktion trat Kopfzittern auf. April 1959 wurde die Diagnose Multiple Sklerose gestellt. Im Liquor fanden sich 12/3 Zellen, bei normalem Gesamteiweiß und unauffälliger Normomastixreaktion. Seit 1959 konnte die Patientin nur mit Hilfe eines Stockes gehen. Bei der Aufnahme war an den inneren Organen kein krankhafter Befund zu erheben.

#### Neurologischer Befund 1963:

Im Bereich beider Papillen fand sich eine geringe temporale Abblassung. An den übrigen Hirnnerven keine pathologischen Veränderungen. Der Tonus der unteren Extremitäten war herabgesetzt verbunden mit Muskelschwäche und Atrophie. Es bestand ein ataktischer Gang, sowie Unsicherheit in der Rumpfbeugung. Beim Knie-Hacken- und Finger-Nasen-Versuch Unsicherheit rechts mit deutlichem Intentionstremor. Die Eigenreflexe an den Armen ließen sich seitengleich in normaler Stärke auslösen. Knips- und Trömnnerscher Reflex negativ. Die Bauchdeckenreflexe fehlten in allen Etagen. Patellar- und Achillesreflex waren selbst mit Kunstgriff nicht auslösbar. Das Babinskische Phänomen war beidseits deutlich positiv. Bei der Sensibilitätsprüfung fand sich eine rechtsseitige Hypästhesie und Hypalgesie. An der linken Fußsohle wurden Parästhesien in Form von Taubheitsgefühl angegeben. Der Lagesinn in diesem Bereich war nicht gestört. Die Patientin befand sich nur zwei Tage zur Begutachtung in der Klinik.

Auch in diesem Fall entwickelte sich im Anschluß an eine Diphtherie eine Symptomatologie mit Schluck- und Sprach-

störungen, wie sie als postdiphtherische Neuritis geläufig ist. Es hat sich hier sicher nur um eine periphere Nervenerkrankung gehandelt. Auch die folgende Parese der Beine kann sowohl Folge einer Polyneuritis sein als auch einer ZNS-Affektion. Gegen die Annahme, daß es sich bei dem zweiten Krankheitsschub ein Jahr später gleichfalls um eine Polyneuritis gehandelt hat, könnte sprechen, daß gerade für die diphtherische Polyneuritis ein Rezidiv abgelehnt wird. Immerhin könnte eine erneute Polyneuritis im Rahmen eines andersartigen entzündlichen Prozesses eingetreten sein. Uns scheint es jedoch wahrscheinlicher, daß auch schon im Winter 1945/46 eine ZNS-Schädigung vorgelegen hat. Mit ziemlicher Sicherheit waren aber die Erscheinungen von 1949 zentralnervöser Natur. Wenn überhaupt eine neuritische Erkrankung vorgelegen hat (was wir annehmen), so ist sie offenbar unmerklich in die ZNS-Affektion übergegangen. Dieser Prozeß nun entwickelte sich unter Verschlechterungen und Schüben zu einem polytopischen Krankheitsbild, das als Multiple Sklerose am ehesten einzureihen wäre.

Fall 7:

Heinz Ul., 48 Jahre, Kaufmann

Der Patient gab an, daß er während der Kindheit nie ernstlich krank gewesen ist. 1938 hatte er einen Mandelabszeß, der inzidiert wurde. Im Juli desselben Jahres traten rheumatische Beschwerden im rechten Kniegelenk auf.

Aus Lazarettunterlagen ging hervor, daß Herr Ul. im Dezember 1942 eine Diphtherie hatte, an die sich eine als Polyneuritis angesprochene Erkrankung mit Gaumensegelparese, Sprach- und Schluckstörungen und eine Akkomodationslähmung anschloß. Auch traten damals Doppelbilder auf. Wegen dieser

Beschwerden wurde Herr Ul. bis September 1943 im Reserve-lazarett behandelt; Mitte 1943 kam noch ein akuter Gelenk-rheumatismus hinzu. Nach der Entlassung aus der Gefangen-schaft 1945 wurden erstmals Gangstörungen infolge Unsicher-heit im Gleichgewicht und Schwindelgefühl bemerkt. Diese Beschwerden bildeten sich nie mehr völlig zurück. 1949 wurde bei einer Untersuchung in der Universitäts-Augenklinik Göttingen eine Chorioiditis disseminata und Iridocyclitis rechts diagnostiziert, die wahrscheinlich schon länger bestanden hat. 1950 mußte er wegen eines Ulcus ventriculi behandelt werden. Kurze Zeit darauf entwickelte sich eine Sehverschlechterung rechts. In der Universitäts-Augenklinik Düsseldorf wurde festgestellt, daß bei Herrn Ul. schon immer eine blau-grün Farbenschwäche vorgelegen habe. Seit 1958 traten Harninkontinenz und Potenzschwäche auf. Bei einer neurologischen Untersuchung im gleichen Jahr fiel eine Linksbetonung der Eigenreflexe an den Armen und eine Steigerung des Patellar- und Achillesreflexes am rechten Bein auf. Rechts war auch das Babinskische Zeichen aus-zulösen. Es bestand eine Gangunsicherheit bei Kehrtwen-dungen und eine leichte Abweichung bei den Zeigerversuchen. Die Sensibilität der rechten Körperhälfte war herabgesetzt. Bei der Aufnahmeuntersuchung 1963 war außer einer geringen Kyphose der oberen Brustwirbelsäule kein von der Norm ab-weichender interner Befund zu erheben. Erwähnenswert ist aber, daß der Sabin-Feldmann-Test mit 1:256 positiv war. Es ist daher zu diskutieren, ob die Augenerkrankung ihren Ausgang von einer Toxoplasmen-Infektion nahm.

#### Neurologischer Befund:

Im Bereich der Hirnnerven keine Ausfälle. Zustand nach Chorioiditis disseminata rechts. Die Beweglichkeit der

Extremitäten war nicht eingeschränkt, jedoch die grobe Kraft besonders links herabgesetzt. Der Gang wurde spastisch-ataktisch ausgeführt. Im Rombergschen Versuch starkes Schwanken und Fallneigung. Auch bestand eine Ataxie beim Finger-Nasen- und Knie-Hacken-Versuch. Die Eigenreflexe an den Armen waren sehr lebhaft, an den Beinen fand sich eine Hyperreflexie. Die Bauchhautreflexe fehlten in allen Etagen. Positiver Trömner und Finger-Knips-Reflex am stärksten an der rechten Hand. Beidseits deutliches Babinskisches Zeichen. An Sensibilitätsstörungen wurde eine Minderung des Berührungs- und Schmerzempfindens und ein aufgehobenes Vibrationsempfinden an den Beinen angegeben.

Im EEG unregelmäßiges Hirnstrombild. Die Liquoruntersuchung ergab 8/3 Zellen bei 24,8 mg% Gesamteiweiß. Es bestand aber ein Ausfall in der Mastixreaktion bis IX im dritten und vierten Röhrchen. Der WaR im Liquor war negativ.

Die Krankheitsentwicklung ist eher schleichend progredient. Eine Multiple Sklerose wurde vor allem wegen der Symptomatologie und der Liquorbefunde angenommen. Sieht man die anfänglichen bulbären Symptome getrennt von der späteren Erkrankung - es besteht immerhin wahrscheinlich ein Abstand von 3 Jahren (1942 Diphtherie, 1945 Gangunsicherheit) - so besteht kein unmittelbarer zeitlicher Zusammenhang mit der Diphtherie; wertet man sie jedoch als Ausdruck einer ersten Manifestation des ZNS-Prozesses in der Medulla oblongata, so ist ein enger zeitlicher Konnex gegeben. Gerade bei der Annahme einer allergisch-hyperergischen Entstehung der Multiplen Sklerose wäre nämlich eine Umstimmung des Nervensystems durch eine vorausgehende Polyneuritis zu diskutieren. Bei dem langen Intervall hier wird man aber höchstens noch von der Möglichkeit, nicht Wahrscheinlichkeit, eines Zusammenhanges sprechen können.

Die Akkomodationslähmung und die Doppelbilder, die als Störung im Bereich der caudalen Hirnnerven-Gruppe gewertet werden können, sind bei der Diphtherie weniger häufig beobachtet worden (MÜHLENKAMP 1934). Gewöhnlich werden Doppelbilder in der Vorgeschichte eines Patienten mit Multipler Sklerose als zentralnervöse Komplikationen gewertet. Eine eindeutige Differenzierung ist hier also nicht möglich.

Fall 8:

Annemarie Li., 26 Jahre, Modelldirektrice

Nach normaler Kindheitsentwicklung wurde bei der damals 16-jährigen Patientin ein Herzmuskelschaden festgestellt. Juli 1954 Diphtherie, im Oktober 1954 Mandelabszeß. Nach Abheilung wurde Ende Dezember 1954 eine Tonsillektomie durchgeführt. Februar 1955 und Herbst 1956 wurden vorübergehend Sehstörungen in Form von Doppelbildern bemerkt. 1958 traten Schwäche in den Beinen, Schmerzen in der rechten Schulter und ein Taubheitsgefühl in den Fingerspitzen auf. Außerdem wurde erneut über Doppelbilder geklagt. Die Beschwerden hielten 4 bis 5 Wochen an, danach kurzfristige Besserung. Im Dezember 1958 heftige Kopfschmerzen und Stechen im Schädelbereich. Ende Januar 1959 Einlieferung in ein auswärtiges Krankenhaus. Nach Behandlung mit Pyramidon und Vitamingaben Abnahme der Beschwerden. Seit Sommer 1959 verspürte die Patientin eine Unsicherheit in der rechten Hand, die langsam zunahm. Sie kam im Januar 1960 zur stationären Aufnahme in die neurologische Universitätsklinik Würzburg.

Die allgemeine Untersuchung ergab internistisch keine pathologischen Befunde.

Neurologischer Befund:

Leichte Venenstauung am Fundus, an den Hirnnerven sonst keine pathologischen Veränderungen. Bei Zielbewegungen bestand ein grober Intentionstremor der rechten Extremitäten. Der Seiltänzerengang konnte ausgeführt werden, der Rombergsche Versuch verlief negativ. Beim Reflexstatus waren lediglich die Bauchhautreflexe in den unteren Etagen aufgehoben. Arm- und Beinreflexe ließen sich seitengleich in normaler Stärke auslösen. Keine Pyramidenzeichen, auch sensible Ausfälle lagen nicht vor.

Der Liquor zeigte normale Zellzahlen und Gesamteiweißwerte ohne Ausfall in der Normomastixkurve. Im Elektromyogramm konnte bei der passiven Entspannung ein deutliches Sistieren der Willküraktivität nachgewiesen werden, die für das Vorliegen einer spastischen Komponente sprach.

Die Patientin erhielt eine Urbasonkur. Sie wurde nur wenig gebessert entlassen.

Wie im vorigen Fall liegt auch hier eine multitopische Krankheitslokalisation vor. Die klinische Symptomatologie entspricht zwar nicht dem klassischen Bild der Multiplen Sklerose, doch ist sie noch am ehesten damit zu erklären. Der zeitliche Zusammenhang zwischen der Diphtherie und den ersten neurologischen Ausfällen betrifft ein Intervall von 7 Monaten (Juli 1954 Diphtherie, Februar 1955 Doppelbilder). Wie im Fall Zi. muß man auch hier eine akute Stress-Situation als aggravierenden Faktor für die Entstehung der Multiplen Sklerose diskutieren. Es finden sich in der Literatur Angaben darüber, daß sich nach operativen Eingriffen ein neurologisches Krankheitsbild entwickelt hat (V. HOESSLIN 1935, SCHLIACK 1953).

Fall 9:

Angelina Ha., 19 Jahre, Haustochter

In der Kindheit war die Patientin immer gesund gewesen. 1941 erkrankte sie an Diphtherie. Im Frühjahr 1942 traten besonders nachts alternierend in beiden Händen krampfartige Schmerzen mit unwillkürlichem Faustschluß auf. Diese Beschwerden dauerten meist bis zum nächsten Tag. Erst dann löste sich der Krampf, und die Hand konnte ohne Schmerzen bewegt werden. 1947 bemerkte die Patientin ein Taubheitsgefühl und Kribbeln im linken Bein. Später entwickelte sich ein Schweregefühl in den Beinen beim Laufen und längerem Stehen. Infolge Zunahme dieser Beschwerden wurde die Patientin 1948 in die neurologische Universitätsklinik Würzburg eingewiesen.

Bei der Aufnahme ließ sich an den inneren Organen kein auffälliger Befund erheben.

Neurologischer Befund:

Es bestand ein leichter Einstellungsnystagmus beidseits, außerdem fiel ein Zittern beim Vorstrecken der Zunge auf. Die grobe Kraft in den Beinen war etwas herabgesetzt. Beim Seiltänzerengang zeigte sich eine deutliche Unsicherheit, beim Hackengang eine Schonung des rechten Beines. Die Standproben und Zielbewegungen waren unauffällig. In den oberen Extremitäten leichter Intentionstremor rechts und eine Dysdiadochokinese links, jedoch seitengleiches Reflexverhalten. An den unteren Extremitäten beim PR Reflexsteigerung rechts gegenüber links. Keine sonstigen Zeichen einer Pyramidenbahnschädigung. Die Sensibilitätsprüfung ergab, daß das Vibrationsempfinden an den Beinen aufgehoben war. Die Patientin erschien insgesamt retardiert, zeitweise sogar melancholisch. Im Liquor bei normalem Gesamteiweiß Pleocytose von 42/3

Zellen und in der Normomastixkurve Ausfall bis IV in Röhrchen 2 bis 4.

Die Patientin wurde mit einer Hg-Schmierkur unter gleichzeitiger Gabe von Vitamin B und C behandelt. Die Patientin verließ die Klinik vorzeitig und gegen ärztlichen Rat.

Die krampfartigen Schmerzen und Spasmen in den Händen sind wahrscheinlich schon erste Anzeichen der späteren ZNS-Erkrankung gewesen. Leider wurde damals keine neurologische Untersuchung vorgenommen. Erst kürzlich aber wurden intermittierende neurologische Ausfälle bei der Multiplen Sklerose beschrieben (ESPIR, WATKINS u. SMITH 1966). Befund, Liquorveränderungen und Verlauf lassen das Leiden wohl als Multiple Sklerose einordnen. Die zeitliche Koppelung zwischen Diphtherie und Schädigung des ZNS liegt innerhalb eines halben Jahres, doch sind die Angaben etwas ungenau (Ende 1941 Diphtherie, Frühjahr 1942 krampfartige Schmerzen).

#### Fall 10:

Anna Schu., 22 Jahre, Arbeiterin

Die Patientin machte im Frühjahr 1941 eine Diphtherie durch. Im August desselben Jahres traten plötzlich Lähmungen des rechten Armes und Beines sowie der rechten Gesichtshälfte auf. Außerdem verspürte die Patientin ein Kribbeln im rechten Arm. Vorübergehend traten Doppelbilder auf. Nach 2 Monaten hatten sich diese Erscheinungen weitgehend zurückgebildet. 1945 klagte die Patientin häufig über Kopfschmerzen und Schwindelanfälle und bemerkte wieder eine Kraftlosigkeit in den rechten Extremitäten. An der Haut der intakten linken Körperhälfte gab sie ein brennendes Gefühl an. Die internistische Aufnahmeuntersuchung im Oktober 1945 ergab keine Besonderheiten, insbesondere ließ sich kein

Herzmuskelschaden verifizieren.

Neurologischer Befund:

Temporale Abblassung, die rechts ausgeprägter war als links. Im Bereich der übrigen Hirnnerven kein pathologischer Befund. Im Vordergrund der Erkrankung stand eine spastische Hemiparese rechts mit Herabsetzung der groben Kraft. Der Finger-Nasen-Versuch rechts mißlang infolge eines Intentionstremors. Ebenfalls war die Diadochokinese rechts erheblich gestört. Sämtliche Eigenreflexe an den Extremitäten waren rechts gegenüber links gesteigert, rechts ließ sich ein Fußklonus auslösen. Die Bauchdeckenreflexe fehlten in allen Etagen. Babinskischer und Rossolimoscher Versuch fielen negativ aus. Als Störung der Sensibilität wurde eine Hypästhesie der gesamten linken Körperhälfte bei erhaltener Lageempfindung angegeben.

Im lumbalen Liquor fanden sich 9/3 leucocytaire Zellen, eine leichte Erhöhung des Gesamteiweißes und eine normale Normomastixkurve.

Während des 3-wöchigen Klinikaufenthaltes bildeten sich die neurologischen Ausfälle unter einer Hg-Schmierkur gut zurück. Die Therapie mußte aber wegen einer auftretenden Dermatitis vorzeitig abgesetzt werden.

Wie bei der Patientin He. stellt sich auch hier die Frage, ob für die rechtsseitige Hemiparese ein embolisches Geschehen verantwortlich zu machen ist; jedoch fanden sich bei der Aufnahmeuntersuchung im Oktober 1945 keine Anhaltspunkte für eine möglicherweise durchgemachte diphtherische Myocarditis. Auch ist der Liquorbefund typisch für eine entzündliche Erkrankung. Außerdem gibt die Annahme eines embolischen Gefäßverschlusses keine Erklärung dafür ab, daß sich 1945 (4 Jahre nach der Diphtherie) wiederum langsam zunehmende neurologische Ausfälle entwickelten. Das

ganze Krankheitsgeschehen und besonders die retrobulbäre Neuritis sprechen vielmehr für das Vorliegen eines encephalitischen Krankheitsbildes. Gestützt wurde diese Diagnose durch das akute Auftreten der Hemiparese rechts, während der Intentionstremor für eine gleichzeitige cerebelläre Schädigung spricht. Unseres Wissens trat kein Rezidiv auf.

Das zeitliche Intervall zwischen Diphtherie und den ersten neurologischen Ausfällen beträgt ca. 4 Monate (Frühjahr 1941 Diphtherie, im August desselben Jahres Paresen).

Fall 11:

Oskar Wa., 50 Jahre, Fernmeldesekretär

Anamnestisch als Kind Mumps. 1942 trat eine periphere Fazialisparese rechts auf, die vom Patienten ursächlich auf eine Erkältung infolge Zugluft zurückgeführt wurde. 1943 etwa 1 cm<sup>2</sup> große Granatsplitterverletzung im vorderen Halsbereich (ein Stecksplitter am 7. Halswirbelkörper war später noch bei der Röntgenuntersuchung festzustellen). Im Winter 1944/45 machte der Patient einen Gelenkrheismus durch mit Befall der kleinen und großen Gelenke an Armen und Beinen.

Herr Wa. erkrankte Ende 1944 an einer Diphtherie, die im Lazarett nachgewiesen und behandelt wurde. Im März 1945 traten erstmals Sehstörungen auf. Beim Lesen erschienen alle Buchstaben verzerrt. Etwa 8 Tage später bemerkte er ein langsam zunehmendes pelziges Gefühl in der linken Schulter, das auf den gesamten linken Arm und die linke Rumpfhälfte übergriff. Gleichzeitig waren vorübergehend Miktionsstörungen vorhanden. Nach einigen Monaten gute Rückbildung der Beschwerden, bis 1948 wieder ein Taubheitsgefühl der ganzen linken Körperhälfte auftrat. Als besonders

störend empfand der Patient eine Ungeschicklichkeit bei differenzierten Bewegungen der Hände.

Neurologischer Status 1948: Restzustand einer peripheren Fazialisparese rechts. Ataxie beim Finger-Nasen-Versuch links. Deutlich gesteigerte Eigenreflexe am linken Arm, sowie angedeutet positiver Knipsreflex links. An der linken Hand war die Oberflächensensibilität für alle Qualitäten leicht herabgesetzt, das Lagegefühl gestört. Liquoruntersuchung: 31/3 Zellen, 40,8 mg% Gesamteiweiß und ein Ausfall der Mastixreaktion bis VII in Röhrchen 1 bis 3. Diagnose: Multiple Sklerose.

Nach der Krankenhausentlassung Wohlbefinden bis September 1954. Dann klagte der Patient plötzlich über ein dumpfes Empfinden sowie Schweregefühl im linken Bein, das sich nach 3 Wochen wieder zurückbildete. Im Oktober 1954 stellte sich eine Lähmung der gesamten linken Körperhälfte ein. Außerdem wiederum Miktionsstörungen. Es erfolgte erneute stationäre Behandlung in der neurologischen Universitätsklinik Würzburg.

#### Neurologischer Befund:

An den Hirnnerven Status nach Fazialisparese rechts mit Kontraktur und pathologischer Mitbewegung im rechten Mundbereich, sonst keine Störungen. Der Gang imponierte spastisch-ataktisch mit vorwiegend linksseitiger Hemiataxie. Koordinationsstörungen auch im Knie-Hacken- und Finger-Nasen-Versuch und bei der Diadochokinese links nachweisbar. Deutliche Differenz der Eigenreflexe an den Armen und Beinen, die links gegenüber rechts gesteigert waren. Babinskisches Phänomen links positiv. An Sensibilitätsstörungen fand sich eine Aufhebung des Lagesinns an den linken Fingern.

EEG: Leicht rechtsbetonte Dysrhythmie über den präzentralen

parietalen Bereichen. Liquorbefund normal.

Therapie mit Fowlerscher Lösung, Bluttransfusionen und Massagen, worauf sich die Lähmung der linken Körperhälfte sehr gut zurückbildete.

Im Februar 1956 traten erstmals Doppelbilder und Gleichgewichtsstörungen auf, die sich schubweise im Februar 1961 und Februar 1963 wiederholten und wieder stationäre Behandlung erforderlich machten.

Bei der Aufnahmeuntersuchung 1963 wurde ein Hypertonus von 185/110 mm Hg festgestellt. Das Herz war gering nach rechts verbreitert. An den übrigen Organen kein abweichender Befund.

Die neurologische Untersuchung ergab folgenden Befund:

Im Bereich der Hirnnerven, insbesondere der Fundi, keine krankhaften Veränderungen bis auf eine alte Fazialisparese rechts. Der rechte Stirnast des Fazialis wurde nicht innerviert, der rechte Mundast nur geringgradig. Es bestand eine leichte Kontraktur des rechten Mundwinkels, im Wangen-, Mund- und Kinnggebiet der rechten Gesichtshälfte traten Spasmus facialis Zuckungen auf. In beiden Beinen federnder Muskelwiderstand, links stärker ausgeprägt als rechts. Angedeutete motorische Schwäche im linken Bein, besonders bei Funktion des M. iliopsoas. Der Gang war spastisch-ataktisch ohne erhebliche Unsicherheit bei den Stehversuchen. Finger-Nasen- und Knie-Hacken-Versuch wurden beidseits sicher ausgeführt. Beim Halteversuch wurde subjektiv ein Schweregefühl im linken Bein angegeben. Die Eigenreflexe an den oberen Extremitäten waren lebhaft und seitengleich. Der Patellarreflex beidseits gesteigert, inkonstant linksbetont mit klonischer Nachzuckung. Der Achillesreflex in normaler Stärke vorhanden, temporär linksseitig bis zum Fußklonus gesteigert. Die Bauchhaut-

reflexe waren beidseits abgeschwächt, leicht erschöpfbar und bei Kontrolle sogar erloschen. Keine Pyramidenzeichen. Der Patient erhielt wiederum Fowlersche Lösung, Bluttransfusionen und Massagen. Danach besserte sich der Zustand wenigstens subjektiv, obwohl der objektive neurologische Befund bei der Entlassung kaum verändert war.

Klinisch handelt es sich hier um ein über Jahre verlaufenes, langsam progredientes Krankheitsbild, das in mehreren Schüben mit z.T. wechselnder Symptomatologie verlief. Auf Grund der neurologischen Befunde von 1948, 1954 und 1963 handelt es sich um einen multitopischen Krankheitsprozeß, wie wir ihn von der Multiplen Sklerose her kennen. Der Liquorbefund von 1948 paßt gut dazu. Die ersten neurologischen Ausfälle bemerkte der Patient 4 bis 5 Monate nach der Diphtherie.

Im nachfolgenden Fall ist die Diphtherie nicht allein Ursache der multiplen neurologischen Ausfallerscheinungen, sondern hier hat sich in unmittelbarem Anschluß an eine Diphtherieinfektion die Multiple Sklerose auf das bereits durch eine frühkindliche Encephalitis vorgeschädigte Nervensystem aufgepfropft.

#### Fall 12:

Käthe Hem., 26 Jahre, Haustochter

Die Patientin machte als Kleinkind eine Encephalitis durch. Danach blieb die gesamte rechte Körperhälfte im Wachstum zurück. Es bestand eine Schwäche im rechten Arm und rechten Bein. Im September 1945 erkrankte die Patientin an Diphtherie. Bereits im Oktober 1945 klagte sie über Doppelbilder und ein pelziges Gefühl der rechten

Gesichtshälfte. Die grobe Kraft im rechten Arm und Bein war stark reduziert. Wegen einer Blasenlähmung wurde sie in die neurologische Universitätsklinik Würzburg eingewiesen.

Damals fand sich eine spastische Gangstörung rechts stärker als links. Die Eigenreflexe an den Extremitäten waren nahezu seitengleich, die Bauchdeckenreflexe prompt auslösbar. Babinskisches Phänomen rechts positiv, links negativ. Die Oberflächensensibilität im rechten Arm und rechten Bein war herabgesetzt.

Nach Behandlung mit Vitaminen und Massagen konnte die Patientin im gebesserten Zustand entlassen werden.

Im Dezember 1948 erneute Aufnahme. Sie klagte über Kopfschmerzen und Schwindelgefühl und hatte kaum noch Kraft in den rechten Extremitäten. Auch das Sehvermögen hatte nachgelassen.

Im äußeren Aspekt fiel auf, daß die rechte Körperhälfte in der Entwicklung zurückgeblieben war. Am Herzen ließ sich eine Linksverbreiterung und ein systolisches Geräusch über der Spitze feststellen. Außerdem bestand eine chronische Cystitis infolge Blasenstörungen.

#### Neurologischer Befund:

Am Fundus war eine geringe temporale Abblassung der linken Papille vorhanden. Im Bereich der übrigen Hirnnerven kein sicherer pathologischer Befund. Die rechten Extremitäten zeigten eine spastische Tonuserhöhung bei gleichzeitiger Herabsetzung der groben Kraft. Der Gang war unsicher ataktisch, der Rombergsche Versuch wurde schwankend ausgeführt. Unsicherheit auch beim Finger-Nasen- und Knie-Hacken-Versuch rechts, sowie rechtsseitige Dysdiadochokinese. Der Reflexstatus bot eine deutliche Steigerung an den rechten Extremitäten. Auch fanden sich

rechts Zeichen einer Pyramidenbahnschädigung. Die Sensibilität war für alle Qualitäten durchgehend auf der rechten Körperhälfte herabgesetzt. Lagegefühl im Bereich des rechten Armes und Beines unsicher.

Bei der Liquoruntersuchung fand sich bei einem Gesamteiweiß von 24 mg% ein Ausfall der Mastixreaktion bis VI in den ersten beiden Röhrchen.

Auf Behandlung mit Vitamingaben und Massagen konnte nur eine geringe Besserung erreicht werden.

Im vorliegenden Fall muß man an die Möglichkeit denken, daß sich die neurologischen Restsymptome der im Kindesalter durchgemachten Encephalitis unter der im September 1945 aufgetretenen Diphtherie verstärkten. Unmittelbar darauf traten wiederum neurologische Ausfälle in Form von Doppelbildern und schlaffen Paresen im rechten Arm und Bein auf. Die nervösen Komplikationen betrafen also die schon vorgeschädigte rechte Körperhälfte. Wahrscheinlich ist das Krankheitsbild dann in eine Polysklerose übergegangen, denn der weitere Verlauf der Krankheit war für diese Erkrankung typisch.

| Name | Alter | Geschl. | Vorerkrankungen | Di-Jahr (Alter) | erste neur. fragliche Ausfälle | HN-Neuritis oder | Doppel- neurologische Erkrankung | Diagnose | Liquorbefund |
|------|-------|---------|-----------------|-----------------|--------------------------------|------------------|----------------------------------|----------|--------------|
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |
|      |       |         |                 |                 |                                |                  |                                  |          |              |

| Name  | Alter | Geschl. | Vorerkrankungen                                                        | Di-Jahr<br>(Alter) | erste neur. fragliche<br>HN-Neuritis<br>oder<br>Polyneuritis | Doppel-<br>erkrankung | Neurologische Diagnose                                                                                 | Liquorbefund                                                           |
|-------|-------|---------|------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Ul.   | 48    | ♂       | Mandelabs-<br>zeß, rheum.<br>Beschwerden                               | 1942<br>(27)       | ZNS<br>2 J.                                                  | +                     | proгредиert<br>(Kleinhirn,<br>Py-bahn, Bla-<br>senstörg., Sen-<br>sibilität, Hin-<br>terstrang)        | MS<br>8/3 Zellen<br>24,8 mg% GE<br>Mastix: IX<br>(Röhrchen<br>3 und 4) |
| Li.   | 26    | ♀       | Herzmuskel-<br>schaden,<br>Mandelabs-<br>zeß                           | 1954<br>(20)       | 7 Monate                                                     | Ø                     | schubweise<br>(HN, Py-bahn,<br>Kleinhirn)                                                              | MS<br>5/3 Zellen,<br>23 mg% GE<br>Mastix: V (Röhr-<br>chen 2 und 3)    |
| Ra.   | 19    | ♀       | keine                                                                  | 1941<br>(12)       | 4 - 5<br>Monate                                              | Ø                     | schubweise<br>(Py-bahn, psy-<br>chisch, Sensibi-<br>lität, Kleinhirn)                                  | MS<br>42/3 Zellen,<br>32 mg% GE<br>Mastix: IV<br>(Röhrchen 2-4)        |
| Schu. | 22    | ♀       | Masern,<br>Scharlach                                                   | 1941<br>(14)       | 4 Monate                                                     | Ø                     | Opticus, mot. u. Ence-<br>sens. Hemiparese, phalli-<br>tis<br>Kleinhirn                                | 9/3 Zellen,<br>25 mg% GE<br>Mastix: VII<br>(Röhrchen 1-3)              |
| Wa.   | 50    | ♂       | Mumps, peri-<br>phäre Fazia-<br>liparese,<br>polyarthri-<br>tis rheum. | 1944<br>(31)       | 4 - 5<br>Monate                                              | Ø                     | schubweise<br>(Py-bahn, HN,<br>Kleinhirn,<br>Sensibilität)                                             | MS<br>31/3 Zellen<br>40,8 mg% GE<br>Mastix: VII<br>(Röhrchen 2 u. 3)   |
| Hem.  | 26    | ♀       | Encephali-<br>tis, Mumps,<br>Masern, Poly-<br>arthritis<br>rheum.      | 1945<br>(26)       | 1 Monat                                                      | Ø                     | schubweise<br>(HN, Kleinhirn,<br>Py-bahn, Blasen-<br>störung, Opticus,<br>Sensibilitäts-<br>störungen) | MS<br>4/3 Zellen,<br>24 mg% GE<br>Mastix: VI<br>(Röhrchen lu. 2)       |

## DISKUSSION

Die polyneuritischen Komplikationen der Diphtherie wurden in zahlreichen Mitteilungen behandelt. Bei einigen unserer Patienten erhielten wir ebenfalls anamnestische Hinweise dafür, daß eine derartige Komplikation vorübergehend bestanden hat. Dieser Fragenkomplex soll hier jedoch nicht diskutiert werden. Vielmehr möchten wir uns im folgenden mit den zentralnervösen Komplikationen befassen.

Die verschiedenen Krankheitsbilder lassen sich folgendermaßen gruppieren:

- 1) encephalitische (Fall Schu.)
- 2) encephalomyelitische (Fall He.)
- 3) MS-artige (Fall Spi, Li, Si, Ba, Zi, We, Wa, Ul, Hem, Ha)

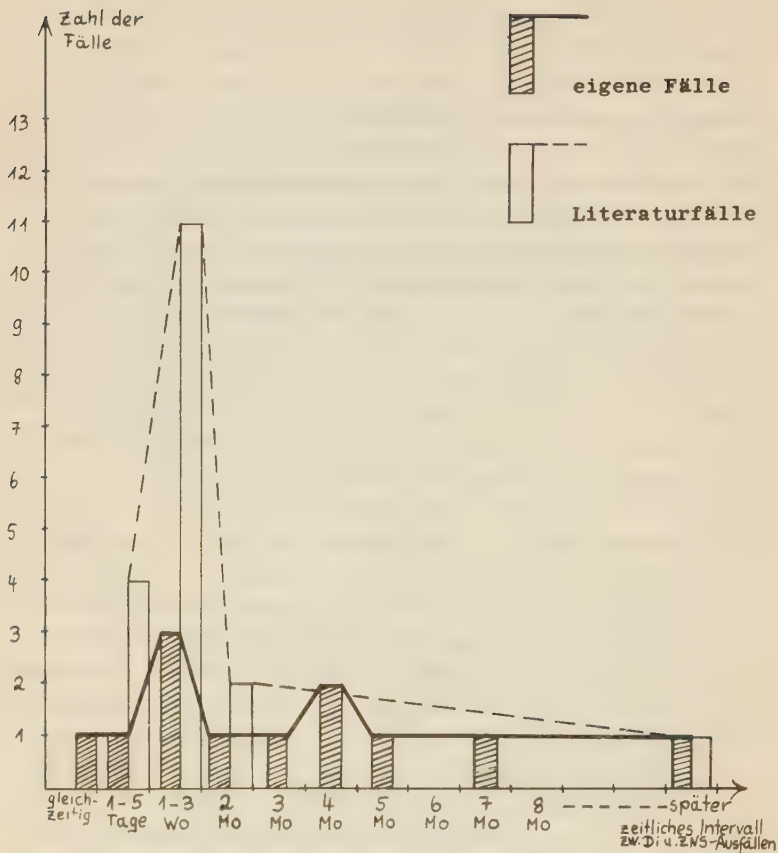
### Erkrankungen.

Vergleichen wir unsere Fälle mit den theoretischen Möglichkeiten einer postdiphtherischen Schädigung des ZNS, die wir am Anfang diskutiert haben, so entsprechen sie eigentlich alle einem schubweisen Verlauf. Unter unseren Patienten befindet sich ein Fall, der ein encephalitisches Krankheitsbild bot (Fall Schu). Die Patientin erkrankte akut und entwickelte eine Hemiparese, cerebelläre Erscheinungen und eine Opticuserkrankung.

Bei einer Patientin entsprach das Krankheitsbild einer parainfektösen Encephalomyelitis disseminata, ein Rezidiv trat nicht auf (Fall He). Die ersten zentralnervösen Ausfälle stellten sich kurze Zeit nach der Diphtherie ein (3 Wochen). Die Patientin zeigte eine Hemiparese links und später auch Augenmuskelstörungen. Weiterhin bestand eine Reflexabschwächung an den Extremitäten.

Bei einer Reihe der encephalomyelitischen Erkrankungen läßt sich eine fortschreitende Entwicklung des Krankheitsbildes verfolgen und zwar einmal mehr chronisch progredient mit einem Erkrankungsalter von 48 Jahren (Fall Ul), zum anderen schubweise (Fall Zi, We, Si, Spi, Ba, Wa, Ha, Hem, Li). Beide Verlaufsformen kennen wir von der Multiplen Sklerose. Somit läßt sich das klinische Bild dieser Fälle von dem einer MS nicht unterscheiden. Bemerkenswert ist, daß der Beginn des Krankheitsprozesses oft unmittelbar im Anschluß an die Diphtherie lag (Fall Zi, We, Hem). Einige dieser Patienten wurden über mehrere Jahre in unserer Klinik beobachtet (Fall Zi, We, Ul, Wa, Hem), und zwar durchschnittlich 4,6 Jahre (2 bis 7 Jahre). Die Schädigung des Zentralnervensystems äußerte sich folgendermaßen:

Opticuserkrankungen (5 Patienten, We, Si, Spi, Ba, Hem), Hirnnervenausfälle (5 Patienten, Zi, We, Li, Wa, Hem), cerebelläre Symptome bei 10 Patienten (Fall Zi, We, Li, Si, Spi, Ba, Ul, Ha, Wa, Hem) und Pyramidenzeichen in allen Fällen. Störungen der Sensibilität gleichfalls in 10 Fällen, davon Hinterstrangstörungen bei 6 Patienten (Fall We, Si, Ul, Ha, Wa, Hem) und zweimal querschnittförmige Ausfälle (Fall We, Spi), Blasenstörungen bei 6 Patienten (Fall Zi, We, Spi, Ul, Wa, Hem). Ein typischer Liquorbefund ergab sich 6 mal (Patienten We, Si, Ul, Ha, Wa, Hem), zweimal war der Liquor unauffällig (Patienten Spi, Li), einmal wurde eine Untersuchung verweigert.



Die zeitliche Koppelung zwischen Diphtherie und zentralnervösen Ausfällen an 12 eigenen und 18 Fällen aus der Literatur.

(QUERIDO 1928, WORSTER-DROUGH u. HILL 1931, DA ROCHA 1934, MÜHLENKAMP 1934, BARBEROUSSE u. SUAREZ 1935, GLANZMANN u. SALAND 1935, NOTTI 1936, TARANTO 1936, SCHRANK 1937, PORTA (2 Fälle) 1939, BEER 1941, DOLGOPOL u. KATZ (5 Fälle) 1949/50, MEREGALLI u. CAZZANIGA 1960)

Das enge zeitliche Zusammentreffen zwischen Diphtherie und zentral bedingten Ausfallserscheinungen hat uns bewogen, einen Zusammenhang zu diskutieren. Wir haben nur die Patienten berücksichtigt, die sichere Ausfälle des Zentralnervensystems boten. Dabei fielen u.a. die Patienten heraus, die über die sonstigen peripheren Ausfälle hinaus auch noch Blasenstörungen hatten. Obwohl eine incontinentia urinae bei einer Polyneuritis gewöhnlich nicht vorkommt, es sei denn, es handelt sich um eine aufsteigende Polyradiculitis, hat MÜHLENKAMP 1934 in 1,3 % seiner 4937 postdiphtherischen Polyneuritisfälle eine Parese des sphincter vesicae beobachten können. Da es nicht ganz sicher ist, ob es sich in unseren Fällen mit Blasenstörungen um eine polyneuritische oder bereits um eine zentralnervös bedingte Symptomatik handelte, haben wir diese Patienten aus der Diskussion über ZNS-Ausfälle herausgelassen.

Die zeitliche Korrelation zwischen Diphtherie und zentralnervösen Komplikationen war in unseren Fällen sehr eng. Die meisten Patienten zeigten ZNS-Ausfälle in den ersten 3 Wochen nach der Diphtherie. Ein zweiter niedrigerer Erkrankungsgipfel lag zwischen dem 3. und 4. Monat. Unsere Befunde decken sich gut mit denen aus der Literatur, wonach das Erkrankungsmaximum zwischen der 1. und 3. Woche liegt. Diese weitgehende Übereinstimmung ist umso bemerkenswerter, als bei unseren Patienten nicht gezielt nach einem zeitlichen Zusammenhang zwischen Diphtherie und ZNS-Ausfällen geforscht wurde, sondern diese Angaben nachträglich aus der Anamnese entnommen wurden.

Wir möchten schon an dieser Stelle auf die Patienten aufmerksam machen, die zweimal an einer Diphtherie er-

kranken (Fall Si, Spi). Sie haben alle ein MS-artiges Krankheitsbild entwickelt. Diese Doppelerkrankungen erscheinen deshalb so bemerkenswert, weil man sich vorstellen kann, daß durch die Vorerkrankung eine Sensibilisierung hervorgerufen wurde, die dann bei erneuter Einwirkung der gleichen Noxe eine allergische Reaktion (im ZNS) in Gang setzt. Doch wird darauf noch später einzugehen sein.

Besonders erwähnenswert erscheinen auch diejenigen Patienten, die unmittelbar nach der Diphtherie mit bulbären Symptomen erkrankten (Fall Zi?, Spi, Ba, Ul) und anschließend Ausfälle der zentralnervösen Strukturen erkennen ließen. Bei diesen Fällen kann man mitunter im Zweifel darüber sein, ob es sich hier um eine Neuritis oder Polyneuritis der kaudalen Hirnnerven, oder um das Initialstadium einer Multiplen Sklerose mit bulbärem Herd gehandelt hat.

Vor allem von BETZENDAHL 1951, SCHEID u. PETERS 1952 wurde bestritten, daß eine Beteiligung zentralnervöser Strukturen bei der Diphtherie vorkommt. SCHEID u. PETERS vertreten diesen Standpunkt auf Grund ihrer persönlichen Erfahrungen, denn sie fanden bei ihren anatomischen Studien lediglich Veränderungen an peripheren Nerven. Nur gelegentlich sahen sie Ödembildung im ZNS, faßten sie jedoch als Folge von Kreislaufstörungen auf. Dieser Auffassung steht entgegen, daß zentralnervöse Ausfälle im Zusammenhang mit einer Diphtherie recht häufig beschrieben worden sind. Wir glauben nicht, daß man an diesen Arbeiten einfach vorbei gehen kann, und wollen im Folgenden auf die einzelnen Fallbeschreibungen eingehen.

Einzelne Autoren sahen encephalitische Krankheitsbilder mit einer ganz ähnlichen Symptomatologie, wie der Fall Schu., den wir vorne geschildert haben. So beschreibt BEER 1941 symmetrische Gliedmaßenlähmungen und eine dissoziierte Sensibilitätsstörung bei einem encephalitischen Krankheitsbild. Die Ganglienzellen des Gehirns zeigten unterschiedlich stark ausgeprägte Degenerationen. SCHRANK 1937 berichtet über einen 32-jährigen Mann, der an Nasen-Diphtherie erkrankte und unter dem Bild einer akuten Meningoencephalitis - mit extrem erhöhten Temperaturen, Erbrechen, Kopfschmerzen, horizontalem und vertikalem Nystagmus und abgeschwächten Patellarreflexen - ad exitum kam. Bei der Sektion ließen sich an den Meningen und in der Medulla oblongata multiple eitrige hämorrhagische, meist perivaskuläre Infiltrationen feststellen. Im Zentrum dieser Infiltrate lagen vorwiegend Leukocyten, während in der Peripherie Rundzellen vorherrschten. Die bakterioskopische Untersuchung dieser Entzündungsherde ergab die Anwesenheit von Grampositiven Stäbchen mit Polkörperchen, die auf Grund der Vorgeschichte als Löffler-Bakterien gedeutet wurden. Aber erst der Kulturnachweis wäre ausreichend beweisend für das Vorliegen einer Diphtherie gewesen. Leider unterblieb er wegen eines technischen Fehlers. DA ROCHA 1934 fand bei einem 4-jährigen Jungen im Anschluß an eine Diphtherie eine linksseitige Hemiplegie und eine rechtsseitige Hemiparese. Das histologische Substrat hierfür waren encephalitische herdförmige Veränderungen des Linsenkernes und des Putamens. GLANZMANN u. SALAND 1935 sahen eine tödliche hämorrhagische Encephalitis, deren Form und Verlauf einer Landry'schen Paralyse ähnlich war. Der Tod trat 14 Tage nach einer nicht behandelten, anscheinend

leicht verlaufenen Diphtherie ein. Bei einem Fall von BARBEROUSSE u. SUAREZ 1935 zeigten sich 21 Tage nach Beginn der Diphtherieerkrankung cerebelläre Symptome, keine peripheren Paresen aber leichte meningeale Reizzustände. Das Krankheitsbild endete schließlich mit einer spastischen linksseitigen Hemiplegie. Auf Grund dieser Befunde nehmen die Verfasser eine Encephalitis an. Auch MÜHLENKAMP 1934 beobachtete neben anderen nervösen Erscheinungen bei Diphtherie in einem Fall eine Encephalitis, die klinisch mit Paresen der rechten Extremitäten, klonischen Krämpfen und positivem Babinski rechts einherging. Im Lumbalpunktat war das Gesamteiweiß erhöht, die Pandy-Reaktion positiv. Bakterien ließen sich im Liquor nicht nachweisen. - Unsere Patientin Sch. bot ganz ähnliche Erscheinungen (siehe oben).

Als encephalomyelitische Krankheitsbilder sind wohl die folgenden anzusehen: QUERIDO 1928 schildert eine 20-jährige Patientin, bei der 4 Tage nach einer Diphtherie Kopfschmerzen, Brechreiz und Zuckungen in der rechten Hand auftraten. Objektiv fand sich eine Steigerung der Muskeleigenreflexe rechts mehr als links. Außerdem rechts Patellarklonus, Babinski und schnell erschöpfbare Bauchdeckenreflexe. Am Fundus oculi bestand eine Neuritis optica, die Liquoruntersuchungen ergaben keinen pathologischen Befund. Nach der Lumbalpunktion besserten sich die Beschwerden, der Babinski verschwand, aber die Steigerung der Muskeleigenreflexe blieb noch lange Zeit bestehen. Obgleich der Verfasser alle diese Erscheinungen durch einen einzigen encephalitischen Herd im vorderen Teil der linken inneren Kapsel erklärt, erscheint uns ein multitopisches Geschehen wahrscheinlicher.

SEROG 1916 beschreibt einen Fall, der nach überstandener Diphtherie eine cerebellare Ataxie und eine hochgradige psychische Übererregbarkeit zeigte. Er faßt ihn als diffuse Encephalomyelitis auf. Eindeutig ist der Nachweis einer Encephalomyelitis disseminata wohl erbracht worden in der sehr ausführlichen Arbeit von DOLGOPOL u. KATZ 1949. Die Untersuchungen der Gehirne von 5 an Diphtherie verstorbenen Patienten ergab in allen Fällen mononucleäre Infiltrationen der venösen Gefäßwände in der grauen und weißen Substanz der Medulla oblongata, der Basalganglien, der Frontalrinde und des Infundibulum. In der Medulla oblongata sahen sie außerdem Mikrogliaknötchen teils mit Bildung von Neuronophagien, daneben auch vereinzelte geschrumpfte und hyperchromatische Ganglienzellen. Die Verff. fanden in den 4 Fällen, bei denen der Tod zwischen dem 4. und 10. Tag nach der Diphtherieerkrankung eingetreten war, keinen Markscheidenzerfall. In ihrem 5. Fall jedoch, der erst am 45. Tag ad exitum gekommen war, konnten sie eine Zerstörung der Myelinscheiden nachweisen.

Unsere Patientin He. hatte eine gleichartige Symptomenkombination. Sie bot folgenden neurologischen Status: Ausfälle im Bereich der Medulla oblongata, schlaffe Hemiparese links, Reflexabschwächung (die Bauchhautreflexe waren links nicht auslösbar), Pyramidenbahnschädigung. Unseres Wissens trat bei der Patientin kein Rezidiv auf. Da sich für ein embolisches Geschehen als mögliche Ursache der Hemiplegie nicht genügend Beweismaterial zusammentragen ließ, meinen wir, daß das klinische Bild am ehesten einer Encephalomyelitis disseminata entspricht.

Als dritte Gruppe sind die MS-artigen Krankheitsbilder (Fall Spi, Li, Si, Ba, Zi, We, Wa, Ul, Ha, Hem) zu besprechen. Wie wir vorne geschildert haben, bietet die überwiegende Mehrzahl unserer Patienten MS-artige Erkrankungen (10 von 12 Patienten). Leider finden sich in der Literatur keine Angaben über ähnliche Komplikationen nach Diphtherie. Das mag zum Teil daran liegen, daß die Patienten vorzeitig verstarben, oder nicht mehr zu einem späteren Zeitpunkt zur Nachuntersuchung kamen. Es wäre auch die Möglichkeit denkbar, daß von vorneherein ein Zusammenhang ausgeschlossen wurde, sobald eine rezidivierende Erkrankung vorlag.

Bei den 19 aufgeführten Fällen (siehe Abb. 3) aus der Literatur waren die Störungen im Bereich der Pyramidenbahn am häufigsten (in 15 Fällen). Sie waren alle kombiniert mit Hemiplegien. Hirnnervenausfälle wurden insgesamt 11 mal beobachtet, dazu kam in 3 Fällen eine retrobulbäre Neuritis. Die Eigenreflexe waren bei 7 Patienten verändert. Mit tonisch-klonischen Krämpfen erkrankten 5 Patienten, ebenso häufig waren die Sensibilitätsstörungen. In 4 Fällen lagen cerebelläre Ausfälle vor, und in nur 2 Fällen waren die Bauchdeckenreflexe abgeschwächt bzw. aufgehoben.

-

HN = Hirnnerven- bzw. bulbäre Ausfälle

Opticus = retrobulbäre Neuritis

To.-klo.Krämpfe = tonisch-klonische Krämpfe

cerebelläre = cerebelläre Ausfälle

Py-bahn = Ausfälle im Bereich der Pyramidenbahn

Eigenreflexe = Abschwächung bzw. Verstärkung der Eigenreflexe

BDR = abgeschwächte bzw. aufgehobene Bauchdeckenreflexe

Sensibilität = Störungen im Bereich der Sensibilität

|                            | HN | Opti-<br>cus | to.-klo.<br>Krämpfe | cere-<br>bellär | Py-<br>bahn | Eigen-<br>reflexe | BDR | Sensi-<br>bilität |
|----------------------------|----|--------------|---------------------|-----------------|-------------|-------------------|-----|-------------------|
| Barberousse u.<br>Suarez   |    |              |                     | +               | +           |                   |     |                   |
| Beer                       |    |              |                     |                 | +           |                   |     | +                 |
| Da Rocha                   |    |              |                     |                 | +           |                   |     |                   |
| Dolgopol und<br>Katz       | +  |              |                     |                 |             |                   |     | +                 |
| Glanzmann u.<br>Saland     |    |              |                     |                 | +           |                   |     |                   |
| Jakob und<br>Trömmner      | +  |              |                     |                 |             |                   |     |                   |
| Jakubowitz<br>Fall: 4400   | +  |              | +                   |                 |             |                   |     |                   |
| Fall: 4401                 | +  | +            | +                   |                 |             | +                 |     |                   |
| Fall: 4404                 | +  |              |                     | +               | +           |                   |     |                   |
| Meregalli und<br>Cazzaniga | +  |              |                     |                 | +           |                   |     |                   |
| Mühlenkamp                 |    |              | +                   |                 | +           | +                 |     |                   |
| Notti                      | +  |              | +                   |                 | +           | +                 |     |                   |
| Porta<br>Fall: 1           | +  |              |                     | +               | +           | +                 |     | +                 |
| Fall: 2                    | +  |              |                     | +               | +           |                   |     | +                 |
| Querido                    |    | +            | +                   |                 | +           | +                 | +   |                   |
| Schrank                    | +  | +            |                     |                 | +           | +                 |     |                   |
| Serog                      |    |              |                     |                 | +           |                   |     |                   |
| Taranto                    | +  |              |                     |                 | +           | +                 | +   | +                 |
| Worster-Drough<br>and Hill |    |              |                     |                 | +           |                   |     |                   |
| Summa:                     | 19 | 11           | 3                   | 5               | 4           | 15                | 7   | 5                 |

Zusammenstellung von 19 Literaturfällen, die mit zentralnervösen postdiphtherischen Ausfällen einhergingen.

(Unter den 5 Fällen von DOLGOPOL entwickelte sich nur in 1 Fall ein zentralnervöses Symptom, in einem 2. Fall entwickelte sich eine Depression. Alle Fälle kamen durch akutes Nieren- oder Kreislaufversagen ad exitum)

Die vielfältigen Mitteilungen aus dem Schrifttum wie auch unsere eigenen Beobachtungen lassen es uns wahrscheinlich erscheinen, daß ZNS-Komplikationen bei der Diphtherie vorkommen. Wir können uns nur auf klinische Gesichtspunkte beziehen, da uns eigenes autoptisches Material nicht zur Verfügung steht. Immerhin sprechen auch die zitierten pathologisch-anatomischen Untersuchungen dafür. Dennoch ist natürlich aus ihnen ein zwingender Beweis für die Annahme eines Zusammenhanges nicht zu gewinnen. Es zeichnet sich bisher auch noch kein Weg ab, auf dem man einen derartigen Beweis erbringen könnte. Darüber darf man aber nicht vergessen, daß auch heute noch, wie früher, das klinische Bild für die Beantwortung der Zusammenhangsfrage herangezogen werden kann. Hier spielen vor allem die zeitlichen Faktoren eine Rolle, sowie gleichartige Beobachtungen von verschiedenen Seiten. Nicht nur in der Neurologie sind manche Symptom-Kombinationen nur auf Grund ihres klinischen Erscheinungsbildes bzw. ihres gemeinsamen Auftretens als Krankheitseinheiten definiert. Der zeitliche Zusammenhang ist nach unserem Dafürhalten gegeben. Nach den Fällen der Literatur beträgt das Intervall zwischen Diphtherie und neurologischen Komplikationen ca. 1 bis 3 Wochen. In unserem Krankengut liegt die Latenz in etwa der Hälfte der Fälle auch in diesem Bereich. Die anderen Patienten entwickelten zentralnervöse Ausfälle erst später, aber auch dafür gibt es Beispiele in der Literatur (siehe Tabelle S. 36). Unter dem Gesichtspunkt, daß es sich um weitgehend gleichartige ZNS-Syndrome nach Diphtherie handelt, erscheint uns damit auch ein Zusammenhang wahrscheinlich. LEVY u. LELOURDRY 1930 sprechen davon, daß man die Diphtherie in die Liste

der Infektionskrankheiten einfügen müsse, die als Komplikation eine Encephalitis haben können. Grundsätzlich, so meint auch PETTE 1942 könne es nach einer Diphtherie - ebenso wie postvaccinal - zu einer Encephalitis kommen, wenn ihm dafür auch noch ausreichende Beweise zu fehlen schienen. Lediglich unsere Gruppe von MS-artigen Krankheitsbildern fällt aus diesem Rahmen der symptomatologischen Gleichartigkeit heraus.

Gehen wir von der Voraussetzung aus, daß zentralnervöse Komplikationen nach Diphtherie auftreten können, so erhebt sich damit die Frage, was denn die Ursache dieser zentralen Läsion sein könnte. Die eine Gruppe von Autoren ist der Meinung, daß das Löffler-Bakterium selbst dafür verantwortlich zu machen sei. So betont SPATZ 1930, daß eine echte Encephalitis durch die örtliche Wirkung lebender Infektionserreger hervorgerufen werden kann, wenn nicht andere Fremdkörper in Betracht kommen. Der Verf. sah entzündliche Veränderungen in der Medulla oblongata bei Diphtherie. Auch FÖRSTER 1914, DREYFUSS, GERSON und KÖNIG 1949 vertreten die Ansicht. Sie beobachteten Diphtheriebazillenträger, bei denen sich neurologische Komplikationen einstellten. Eine Therapie war nur erfolgreich, wenn es gelang, diese Erreger zu beseitigen. SAWADA 1901 untersuchte 22 Gehirne von Patienten, die an einer Diphtherie verstorben waren. Fast in allen Fällen bestand eine Meningitis serosa, in 5 Fällen konnte er den Übergang einer serösen in eine eitrige Meningitis feststellen. Nach JAKUBOWITZ 1932 soll die Meningitis im Verlaufe einer Diphtherie selten generalisiert sondern meist lokalisiert sein. Beispielsweise waren die Meningen im Bereich des Frontallappens im Sinne einer Meningitis verändert, während die über dem Occipitallappen unauffällig waren. Anders liegen die Verhältnisse in dem Fall von

POCKELS 1931. Ein Kind hatte eine Otitis; im Abstrich fanden sich Streptokokken und Diphtheriebakterien. Beide Erreger sollen hämatogen zu einer Meningitis geführt haben.

Einige Autoren glauben, das Löffler-Bakterium in der Gehirnschubstanz, im Blut oder in der Spinalflüssigkeit nachgewiesen zu haben. BOUCHUT u. DURAND 1922 isolierten toxische Diphtheriebakterien aus dem Frontallappen, der Medulla oblongata, dem Bulbus olfactorius und aus den Hirnnervenwurzeln. Niemals konnten Erreger aus den Hirnnerven nachgewiesen werden, die keine Beziehung zu der Naso-Pharyngealmucosa haben. GLASER 1939, SOMMERFELD 1913 und REYE 1914 fanden die Erreger in 1/5 aller ihrer autopsischen Fälle im Liquor, obgleich sie keine cerebralen Erscheinungen geboten hatten. FUCHS 1933, CARLSON-MORGAN 1936 und GLASER 1939 sahen den Erreger bei ihren Fällen von Meningitis nach Diphtherie im frisch entnommenen Liquor. LEEDE 1913 vermochte dreimal Diphtheriebakterien im Liquor zu erfassen, aber nur dann, wenn sie auch im Blut vorhanden waren. POCKELS 1931 meint, daß sich das Corynebakterium Löffler nur kulturell anzüchten lasse, da die Spinalflüssigkeit selbst ein ungünstiger Nährboden sei. BONHOFF 1910 untersuchte den Liquor von 300 an Diphtherie verstorbenen Patienten und fand dabei in 53 % den Erreger der Krankheit in der Spinalflüssigkeit, jedoch meist nur in äußerst spärlicher Menge. BONHOFF ging auch der Frage nach, ob das Bakterium diphtheriae auf vasogenem Wege zu den verschiedenen Komplikationen führt. Er konnte das Bakterium aber nur in 4 bis 14 % der Fälle im Blut nachweisen. Er versucht dies damit zu erklären, daß die sauerstoffempfindlichen Diphtheriebakterien im Blute unzureichende Ernährungsbedingungen fänden. Dagegen konnten FRAENKEL 1908 und

REICHE 1916 das Diphtheriebakterium niemals aus dem Liquor gewinnen.

Diese positiven Bakterienbefunde sind nur mit Vorsicht zu bewerten, vor allem auch wegen der divergierenden Befunde im Hinblick auf die Untersuchungen von SOMMERFELD 1913, REYE 1914 und GLASER 1939, die das Löfflerbakterium auch dann im Liquor gefunden haben, wenn keine Erkrankung des Zentralnervensystems vorlag. Auch findet man in den Arbeiten jüngerer Datums keine Angaben über den Nachweis von Diphtheriebakterien im Blut oder Liquor.

Eine andere Gruppe von Autoren war der Auffassung, daß die Ursache für die neurologischen Komplikationen in der Einwirkung des Diphtherietoxins zu suchen ist (BIELSCHOWSKI 1900, BOLTON u. BOWN 1907, BACHMANN 1933, BIELIG u. OELRICH 1937, DE LANGE 1945, DOLGOPOL u. KATZ 1950, SCHEID u. WIECK 1952). Man schloß dies vor allem daraus, weil antitoxisch wirkende Substanzen (Rekonvaleszentenserum) das Krankheitsbild verhindern bzw. mildern können (JAKOB u. TRÖMBER 1913, BACHMANN 1933).

Mit der Annahme, daß dem Diphtherietoxin die entscheidende Rolle in der Pathogenese cerebraler Erkrankungen zukäme, erhob sich die Frage, auf welchem Wege das Toxin an das Nervengewebe gelangt und auf welche Weise es einwirkt. Nach der Ansiedlung des Corynebakterium diphtheriae erfolgt unter bestimmten Voraussetzungen, auf die hier nicht eingegangen werden kann, die Bildung des Toxins; es handelt sich um ein echtes Ektotoxin, das schon in Bruchteilen eines mg für den Menschen tödlich sein kann. Bekanntermaßen führt das Diphtherietoxin auf hämatogenem Wege zu Organschädigungen (am Herzmuskel, an den Nebennieren), die bedingt sind durch den Eingriff des Toxins in den Cytochrom-

Stoffwechsel der einzelnen Zellen (GÄRTNER 1965). Dadurch wird die Zelle im Organismus des Kranken zerstört. Theoretisch wäre damit auch die Möglichkeit gegeben, daß das Diphtherietoxin auf dem Blutwege zu einer Schädigung des Zentralnervensystems führt.

Als unterstützend für diese Theorie können die Befunde von WEICHSEL u. SALFELD 1937 gelten. Sie fanden heraus, daß die Antitoxinbildung des Gehirns erst später einsetzt als die des Blutes. Somit wäre eine Schädigung des Zentralnervensystems während des antitoxinfreien Intervalls denkbar. Auf Grund ihrer Tierexperimente meinen FRIEDEMANN u. ELKELES 1907 zwar noch, daß die Blut-Hirn-Liquor Schranke für das Diphtherietoxin undurchlässig sei. BIELIG u. OELRICH 1937 und WILDFÜHR 1948 betonen jedoch, daß die Schrankenfunktion, abhängig von der Schwere des Infektes, gestört ist und das Toxin deshalb durchwandern kann. 1948 konnte WILDFÜHR das Toxin im Liquor nachweisen. Auch STRÖDER 1942 und FRANKE 1943 beschreiben eine besonders ausgeprägte Permeabilitätsstörung der Gefäße bei Diphtherie.

In diesem Zusammenhang sei eine interessante Mitteilung erwähnt. BIELIG u. OELRICH 1937 injizierten weißen Mäusen subcutan Recurrensspirochäten und anschließend Diphtherietoxin. Es zeigte sich, daß das Diphtherietoxin bei den zusätzlich infizierten Mäusen in erheblich größeren Mengen an die Zellen des Gehirns gelangte, als bei den Kontrolltieren, die das Toxin alleine erhielten. BIELIG u. OELRICH erklären diese Erscheinung damit, daß die Recurrens-Infektion Veränderungen an den Gehirngefäßen setzt, welche den Übergang kolloidaler Stoffe - wie beispielsweise das Diphtherietoxin - aus dem Blut in das Parenchym des Gehirns erleichtert. Dazu fanden SCHMIDT u. STOCKHUSEN 1936, daß das Hirngewebe bei weitem die größte Fähigkeit besitzt, das Diphtherietoxin zu binden.

Veränderungen am Zentralnervensystem, die mit der Einwirkung des Diphtherietoxins in Zusammenhang gebracht werden, sind häufig genannt worden. BOLTON u. BOWN 1907 glaubten, die Toxinschädigung in den Vorderhornzellen, Rückenmarksbahnen sowie an den Kernen des VII., X. und XII. Hirnnerven nachweisen zu können. MEYER 1881, SABOLOTNOFF 1903 und BARROS 1924 sahen in den Vorderhörnern des Rückenmarks zum Teil schwere Zellveränderungen, die bis zum Zelluntergang fortgeschritten waren. BARROS beschrieb ähnliche Befunde an den Ganglienzellen des Gehirns, vor allem in der Rinde. Zellschrumpfungen und beginnende Neuronophagien sah GLASER 1939 an Vorderhorn- und einigen Hirnnervenzellen. Außerdem stellte er schwere degenerative Veränderungen an dem intradural gelegenen Teil der Rückenmarkswurzeln fest. GLOBUS 1923 untersuchte einen Fall von symptomatischer Chorea. Er faßte die Parenchymschädigung als rein toxisch auf, ließ jedoch die Frage offen, ob es sich in diesem Fall etwa um ein besonderes Toxin handelte.

Auch im Tierexperiment ist man der Frage nach der Wirkung des Diphtherietoxins nachgegangen. So sah SABOLOTNOFF 1903 nach Vergiftung mit Diphtherietoxin im Rückenmark Blutungen und Infiltrate, die sich bis zur Querschnittsmyelitis steigern konnten. BIELSCHOWSKI 1900 beobachtete, besonders bei akuter Vergiftung, im ganzen Gehirn eine Hyperämie, Blutungen und perivaskuläre Rundzellenanhäufungen, ebenfalls manchmal so hochgradig, daß meningitische und encephalomyelitische Herde entstanden. Von diesen Veränderungen lassen sich auch Parallelen zu den histologischen Besonderheiten im menschlichen Material ziehen.

Eher noch als die angeführten allgemeinen Beobachtungen können lokalisatorische Besonderheiten der neurologischen Symptomatik für eine direkte Toxineinwirkung sprechen,

wobei es offen bleiben muß, ob bestimmte Zellgruppen besonders toxinempfindlich sind, oder ob außer der hämatogenen Ausbreitung auch andere Wege in Frage kommen. Beim Studium der Literatur fiel uns auf, daß Schädigungen einiger zentralnervöser Strukturen offensichtlich besonders häufig nach Diphtherie genannt wurden, andere dagegen gar nicht. Dieser Frage ist schon HECHST 1934 nachgegangen; er weist darauf hin, daß die Verteilung der histologischen Veränderungen im Zentralnervensystem bei Diphtherie von drei Faktoren bestimmt wird. Einmal von der Eintrittspforte des Toxins und zum anderen von der Zeit, die zwischen dem Eindringen des Toxins ins Gehirn bis zum Tode vergeht. Daß das Diphtherietoxin darüber hinaus eine Affinität zu bestimmten nervösen Strukturen besitzt (HECHST), ist durch übereinstimmende Ergebnisse mehrerer anderer Autoren weitgehend bestätigt worden: GLOBUS 1923, LEVY 1930 fanden die häufigsten Veränderungen an den Striatumzellen, an den zentralen Thalamuskernen und im Hypothalamus. Es zeigte sich eine diffuse hochgradige Verfettung, die großen und kleinen Ganglienzellen waren mit Fettröpfchen beladen, und feingekörnte Lipide lagen im gliösen Protoplasma. Diphtherieinfizierte Mäuse zeigen nach LEVY regelmäßig Veränderungen an den kleinen neostriären Ganglienzellen. Bei den akut erkrankten Tieren waren Nekrosen der Ganglien ohne Gliareaktion zu erkennen. Bei den länger erkrankten Mäusen war die Glia gewuchert. Die Befunde von GLOBUS 1923 stimmen damit weitgehend überein. Bei einem Fall von symptomatischer Chorea nach Diphtherie bestanden neben Blutungen, Ödemen und Lymphocyteninfiltrationen in den Meningen, eine hochgradige Verfettung der kleinen und grossen Striatumzellen, protoplasmatische Gliawucherungen und Trabantzellvermehrung. DA ROCHA 1934 fand eine Erweichung

des Linsenkernes und eines größeren Teils des Putamens. Es ist sicher kein Zufall, daß auch andere Autoren die schädigende Wirkung des Diphtherietoxins häufig im Bereich der Basalganglien sahen. HALLEZ, MARCEL, BLOCH u. FOIX 1914 beschreiben Veränderungen am Linsenkern. MISCH 1916 und JAKUBOWITZ 1932 fanden ausgedehnte Erweichungen und wabig-vacuoläre Degenerationen der Basalganglien und der Capsula interna. Auch DOLGOPOL u. KATZ 1949 beschreiben encephalitische Herde im Bereich der Basalganglien.

Auch wir können parallele Beobachtungen zu den oben erhobenen Befunden heranziehen. So sahen wir bei zwei unserer Patienten (Fall Si, Zi) einen ausgeprägten Rigor der unteren Extremitäten, was ebenfalls auf eine Schädigung entsprechender Stammhirnstrukturen hinweist. Bei den encephalomyelitischen Bildern handelt es sich dagegen um zahlreiche, über das ganze Gehirn und Rückenmark verstreute Herde.

Die auffälligen lokalisatorischen Besonderheiten könnten auch für einen Ausbreitungsweg des Toxins sprechen. So halten es PREISZ 1895 und SCHRANK 1937 für möglich, daß das vom Nasen-Rachen-Raum eingedrungene Diphtherietoxin entlang den perineuralen Lymphwegen in den Liquorraum übertritt. Für die Polyneuritis kennen wir nach SCHALTENBRAND 1951 zwei Ausbreitungswege: einmal ascendierend, vom Landryschen Typ, zum anderen kann der Symptomenkomplex sich aber auch descendierend entwickeln. Man könnte sich vorstellen, daß die Wanderung des Syndroms den Ausbreitungsweg eines Giftes über den Liquorweg nach unten widerspiegelt. Nach der von SCHRANK 1937 geäußerten "Wandertheorie" des Diphtherietoxins, müßte es umso früher zu einer Schädigung zentralnervöser Strukturen kommen, je kürzer die Entfernung ist. So beobachtete MOGILNITZKY 1924 in der Nähe des

primären Erkrankungsherd (Schlund) die schwersten degenerativen Nervenzell- und Faserveränderungen. Nach den Angaben von MÜHLENKAMP 1934 ist eine Lähmung des Gaumensegels, das vom Nervus vagus und vom Nervus glossopharyngeus gemeinsam innerviert wird, die häufigste Parese bei einer Diphtherie. Zu demselben Ergebnis kamen auch BEER 1941 und SCHEID u. WIECK 1949. Möglicherweise liegt die Ursache für die Entstehung der Gaumensegelparese aber auch in einer Läsion der Medulla oblongata. So haben auch JAKOB u. TRÖMNER 1913 einen 8-jährigen Jungen beschrieben, der an einer epidiphtherischen bulbären Lähmung erkrankte. Es handelte sich um herdförmige, entzündliche Veränderungen in der Medulla oblongata mit lymphocytären und plasmazellulären Infiltraten, sowie retrograder Zellerkrankung mit Gliawucherungen. Ähnliche Veränderungen sah auch P. MEYER 1881.

Eine Reihe unserer Patienten zeigten auch bulbäre Ausfallserscheinungen wie Schluck- und Sprachstörungen, Akkomodationsstörungen und Gaumensegellähmungen (Fall Ba, Ul, Spi). Dabei läßt sich nicht mit Sicherheit entscheiden, ob wirklich primär schon eine Schädigung zentralnervöser Strukturen vorlag, oder ob diese sich erst im Anschluß an eine periphere Neuritis entwickelt hat. Wahrscheinlich erkrankte der Patient Ul. zuerst an einer Polyneuritis. Erst drei Jahre später waren mit Sicherheit zentrale Ausfälle vorhanden. Der Fall Ba. zeigte einen ähnlichen Krankheitsverlauf. Die Parese der Beine entwickelte sich erst nach den für die Polyneuritis typischen Schluck- und Sprachstörungen. Die gleichen Symptome rezidierten nach einem erneuten Infekt, und erst zwei Jahre später sind sichere zentralnervöse Ausfälle zu registrieren. Bei dem Patienten Spi. war erst eine Gaumensegelparese vorhanden, dann eine Lähmung der Muskeln; das baldige Rezidiv kann wohl nicht mehr mit einer periphe-

ren Nervenerkrankung in Verbindung gebracht werden, denn die diphtherische Polyneuritis soll nicht rezidivieren (SCHEID BODECHTEL 1958). Auch die erste neurologische Erkrankung beim Patienten Ul. sieht nach einer Diphtherie-Neuritis aus (Doppelbilder).

Ob die von SCHRANK 1937 geäußerte "Wander-Theorie" des Toxins auch für unsere Patienten zutrifft, ist fraglich. Danach müßte eine Läsion peripherer Nerven im Nasen-Rachen-Raum aufsteigend zur Schädigung des Zentralnervensystems geführt haben. Auffällig ist indessen, daß weder in der Literatur noch unter unseren Fällen Encephalomyelitiden nach Haut-, Wund-, Konjunktival-, oder Vaginaldiphtherie vorkommen. Selbst wenn diese Lokalisationen der Diphtherie relativ selten sind, so scheint es doch, als ob Polyneuritiden danach viel seltener auftreten als bei der Diphtherie der Hals- und Rachenräume. Ein Zusammenhang zwischen Eintrittspforte und Erkrankung des Zentralnervensystems erscheint nach allem wohl für die Polyneuritis, weniger jedoch für die ZNS-Komplikationen diskutabel.

Neben der Ansicht, daß dem Diphtherietoxin die entscheidende Rolle in Bezug auf die Veränderungen am Zentralnervensystem zukommt, glaubt eine andere Gruppe von Autoren, diese Veränderungen einem allergischen Geschehen zuschreiben zu müssen.

Für die Polyneuritis nach Diphtherie wurde lange Zeit diskutiert, daß es sich um ein allergisches Geschehen handelt (siehe BANNWARTH 1943 und EDERLE 1947). Als Bestätigung dazu fand KAESER 1962 bei einer durch Diphtherietoxin/Antitoxin-Gemisch hervorgerufenen Polyneuritis vor allem an den proximalen Abschnitten der Nerven eine segmentale Demyelinisierung. Erst kürzlich haben auch KERSTING u.

PETTE 1959 auf Grund ihrer Experimente an Affen und Kaninchen hervorgehoben, daß ihrer Meinung nach für die Entstehung einer postdiphtherischen Polyneuritis allergische Vorgänge verantwortlich gemacht werden können. Sie deuteten die histologischen Veränderungen am Nervengewebe (Blutaustritte und massive leucocytaire Infiltrate) als Ausdruck einer anaphylaktischen Gewebsreaktion. Wichtige Gesichtspunkte sprechen andererseits dafür, daß das Diphtherietoxin die hauptsächlichliche Ursache darstellt (FEINER 1941, SCHEID 1947, SCHRADER 1961). Damit ist natürlich noch nichts über die Ursache der ZNS-Komplikationen gesagt.

Erwähnenswert scheint in diesem Zusammenhang, daß Plexuslähmungen auch nach Diphtherie-Schutzimpfung relativ oft - am häufigsten treten sie nach Tetanus-Schutzimpfung auf - vorkommen (BEER 1938, SCHELLER 1953, WIECK 1955, SCHRADER 1961). Immerhin lag es damit nahe, auch für die zentralen Komplikationen der Diphtherie ein allergisches Geschehen zu vermuten.

Das histologische Bild der parainfektösen Encephalomyelitis findet sich in gleicher Weise nach Vaccination, Infektionskrankheiten und Serumtherapie. Diese Tatsache veranlaßte GLANZMANN 1927 zu der Vermutung, daß hier ein allergisches Geschehen zu Grunde liege. Diese Auffassung wurde vor allem von VAN BOGAERT 1933, FINLEY 1938, PETTE 1942 und LINDSEN 1949 vertreten. BANNWARTH 1943 sieht den Beweis einer allergisch-hyperergischen Genese der postdiphtherischen Lähmungen einerseits in dem Fehlen aller Zeichen einer akuten Intoxikation (keine Temperaturen, normales Blutbild, keine Erhöhung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit), andererseits in der zeitlichen Folge zwischen Diphtherieerkrankung und dem Auftreten von Lähmungen. Sie beginnen

erst, nachdem der Organismus Antikörper gegen die Toxine der Diphtheriebakterien gebildet hat, also wenn die Reaktionslage des Organismus verändert ist. Wie wir den Untersuchungen von MÜHLENKAMP 1934 und BEER 1941 und unseren eigenen Beobachtungen entnehmen können, traten bei unseren Patienten die Paresen erst 2 bis 7 Wochen oder sogar noch später auf, was gut in den Ablauf der Antikörperentstehung hineinpaßt. PETTE 1942 hat die im Körper ablaufenden Reaktionen folgendermaßen beschrieben: der Organismus wird bei gegebener konstitutioneller Bereitschaft durch geeignete Antigene sensibilisiert; nachfolgend spielen sich Antigen/Antikörper-Reaktionen ab. Diese können massive Parenchymschäden hervorrufen, die bisweilen bei einem schubweisen Krankheitsverlauf zu schwerwiegenden und progredienten Ausfallerscheinungen führen können.- Unter unseren Patienten waren zwei Fälle (Fall Si, Spi), die zweimal eine Diphtherie durchmachten. Beide entwickelten kurz nach der zweiten Diphtherieerkrankung eine schubweise ablaufende Polysklerose. Der Abstand der beiden Diphtherieinfektionen beträgt im ersten Fall 5 Jahre, im zweiten Fall 22 Jahre. Es wäre durchaus denkbar, daß in diesen Fällen eine Sensibilisierung gegen die Diphtherieerreger oder das Diphtherietoxin vorlag. Indessen läßt sich ein gleichartiger Mechanismus bei unseren anderen Patienten nicht wahrscheinlich machen.

In diesem Zusammenhang bietet sich aber noch eine andere Überlegung an: MORGAN 1937 gelang es erstmals im Tierexperiment durch Injektion von Freundschem Adjuvans (Hirnsuspension und Tuberkelbakterien) Ecephalomyelitiden zu erzeugen. Die Reaktionsbereitschaft der einzelnen Tierarten war unterschiedlich. So konnte bei Affen in 90 %, bei Meerschweinchen in 50 bis 90 % und bei Hunden in 60 %

eine Ecephalomyelitis experimentell hervorgerufen werden. Diese Befunde weisen auf die Bedeutung konstitutionsbiologischer Faktoren für die Entstehung einer Encephalomyelitis hin (siehe auch PETTE 1942). Auffälligerweise befinden sich nur 3 Patienten in unserer Gruppe, die erst eine neuritische oder polyneuritische Krankheitsphase nach der Diphtherie durchmachten und dann zentralnervöse Ausfälle entwickelten (Fall Ba, Ul, Spi). Man könnte nun vermuten, daß es im Gefolge der Polyneuritis zum Untergang von körpereigenem Nervengewebe kommt und sekundär, vielleicht in Verbindung mit der Einwirkung des Diphtherietoxins, zu einer Sensibilisierung gegenüber diesen Gewebstrümmern, also zu einer Autoallergisierung. Ein derartiger Ablauf entspricht der Modellvorstellung der Entstehung der experimentellen Encephalitis nach MORGAN, nur handelt es sich um andere Ingredienzien.

Möglicherweise bilden auch akute oder chronische Stresssituationen eine unspezifische aber wesentliche Vorbedingung für das Auftreten zentralnervöser Komplikationen. Auch in der Literatur werden solche exogenen Faktoren für die Entstehung einer Multiplen Sklerose diskutiert. So weist SCHALTENBRAND 1943 darauf hin, daß der Unfall zumindest eine Teilursache für einen neuerlichen Schub der Multiplen Sklerose sein könnte. Wir möchten in diesem Zusammenhang auf unsere Patientin Ba. hinweisen, bei der sich nach einem Sturz aus 3-4 Metern Höhe ein Rezidiv der zentralnervösen Ausfälle entwickelte. VON HOESSLIN 1935 führt sogar 30 % aller MS-Fälle auf Traumen zurück. Aber auch fieberhafte Erkrankungen und Operationen, die dem Begriff der Stress-Situation zuzurechnen sind, werden als mögliche Ursache einer Multiplen Sklerose erwogen. So sahen MILLER u. GIBBONS 1954 bei 3 Angehörigen einer Familie

mehrfache Schübe einer encephalitischen Erkrankung stets im Anschluß an Erkältungskrankheiten der oberen Luftwege. Insgesamt wurden 12 Schübe beobachtet. Ähnliche Zustandsbilder kennen wir auch von der Chorea minor, die, wenn sie bereits im Abklingen ist, erneut rezidivieren kann unter der Einwirkung eines zusätzlichen Infektes. Auch unsere Patientin Ba. gab in der Anamnese an, daß sie nach einer fieberhaften Erkrankung im Winter 1945/46 erneut Lähmungserscheinungen und ein Taubheitsgefühl an Händen und Füßen gehabt hätte, nachdem sie im April 1945 nach einer Diphtherie erstmals über Paresen der Beine geklagt hatte. SCHLIAK 1953 berichtet über eine Multiple Sklerose, die anfänglich gutartig verlief, und bei der sich nach einer Schädeltrepanation eine Verschlechterung des Krankheitsbildes einstellte. Er beobachtete drei Schübe, von denen der letzte letal endete. Bei unserer Patientin Li. wurde im November 1954 eine Tonsillektomie durchgeführt. Im Februar 1955 klagte sie über Doppelbilder. Nach einer Zahnextraktion 1959 verspürte Frau Li. eine zunehmende Unsicherheit der rechten Hand. Heute wird bei MS-Kranken zumeist eine Zahnextraktion unter Antibiotika-Schutz empfohlen.

Neben diesen akuten (Trauma, Operation oder Krankheit) kommen möglicherweise auch chronische Stress-Situationen für die Entstehung einer Multiplen Sklerose in Frage. Es ist immerhin auffällig, daß 4 unserer Patienten (Fall Ba, Ul, Zi, Wa) ihre ersten neurologischen Ausfälle während der Gefangenschaft entwickelten, und daß bei 10 unserer Patienten (Fall He, Zi, Spi, Ba, Ul, Ha, Schu. Wa, Hem) der Beginn der Erkrankung des Zentralnervensystems während der Kriegs- und Nachkriegsjahre lag, wobei gesagt werden muß, daß während dieser Zeit die Diphtherie besonders

häufig war. Dieses Moment einer Beeinflussung der Multiplen Sklerose durch exogene Faktoren hat sich auch im Gesetz niedergeschlagen (Gesetz über Härteausgleich). Dabei wird das gleichzeitige Auftreten einer Multiplen Sklerose im Zusammenhang mit erheblicher körperlicher Belastung (im Gesetz sind Einwirkungen des Kriegsdienstes gemeint) als Ausdruck einer Einflußnahme durch diese äußeren Momente angesehen; in diesen Fällen wird die KB-Rente gewährt. Es wäre denkbar, daß akute oder chronische Stress-Situationen möglicherweise zu einer Veränderung der Reaktionslage des Organismus führen und dadurch der Ausbildung zentralnervöser Erkrankungen Vorschub leisten können.

Von anatomischer Seite ist hervorzuheben, daß bei Diphtherie sowohl an ektodermalen wie an mesodermalen Gewebelementen Veränderungen vorkommen können. So war letztlich auch an eine Gefäßschädigung als Ursache der Diphtherie-Komplikationen zu denken. Nach HECHST 1934 sollen zwar die mesodermalen Vorgänge für den Grad und das Ausmaß der Parenchymschäden nicht maßgebend sein. Histologisch hat er an den Nerven zum Teil schwere Degenerationen gefunden, die aber nur zum Teil von entzündlich-exsudativen Prozessen, vor allem Infiltrationen, Blutungen und Wucherungserscheinungen an den Nervenscheiden und entlang den Gefäßen begleitet sein können (OERTEL 1871).

Doch ist auf der anderen Seite immer wieder über Angiopathien bei Diphtherie berichtet worden. MEYER 1881 beschreibt unter anderem Gefäßektasien, Thromben und schwere meningitische Prozesse. COLONELLO 1953 sah kapillartoxische Stauungen und Ödeme. In einer sehr ausführlichen Arbeit berichtet JAKUBOWITZ 1932 über histologische

Untersuchungen an 11 Gehirnen von Patienten, die Scharlach und Diphtherie hatten. Er fand dabei in der Mehrzahl der Fälle Hyperämien und Ödeme der Gehirne. Es bestand eine Quellung und Homogenisierung der kleinen Gefäße verknüpft mit Thrombenbildung und Diapedesisblutungen. An den Nervenzellen, besonders in den Oliven, im Dentatum, in der Substantia reticularis und in allen Teilen des Cortex beobachtete JAKUBOWITZ schwere diffuse degenerative Veränderungen des Parenchyms, die er auf die Alterationen am Gefäßapparat zurückführt. BIELSCHOWSKI 1900 hat weißen Mäusen Diphtherie-Toxin injiziert und fand bei der Sektion der Tiere ähnliche Gefäßveränderungen. An den Gefäßwänden waren die Kerne der Intima und der Adventitia stellenweise stark vermehrt. Einige Gefäße der Hirnrinde und der Meningen waren prall mit Leucocyten gefüllt, ringsum fanden sich Anhäufungen von Rundzellen. Einige Nervenzellen der Gehirnsubstanz waren abgeblasst, und es fehlten ihnen die Dendriten. An einzelnen Stellen der Vorderhörner, des Rückenmarks und der Medulla oblongata waren Nervenzellen der Chromatolyse anheim gefallen. In der weißen Substanz beobachtete BIELSCHOWSKI scholligen Zerfall. RHIGETTI 1909 spritzte 14 Hunden Diphtherietoxin unter die Dura, ohne das Zentralorgan zu verletzen. Er fand Gliawucherungen und Gefäßinfiltrationen, die er als direkte Reaktion auf den Reiz des Toxins auffaßte. DYNKIN 1913, LEEDE 1913, MATHEIS 1921, SAXL 1930, WORSTER-DROUGH and HILL 1931, NOTTI 1936, TARANTO 1936, PORTA 1939 und GREVING 1949 kamen zu der Ansicht, daß die von ihnen beobachteten postdiphtherischen Hemiplegien nur in seltenen Fällen durch eine Encephalomyelitis verursacht werden, vielmehr meist durch Thrombose oder Hämorrhagien infolge Arteriitis. Bemerkenswert ist das Überwiegen der rechtsseitigen Hemiplegie. LEEDE 1913 hatte unter 63 aus der Literatur zusammengestellten Fällen

39 rechtsseitige und nur 24 linksseitige. Er erklärt dies mit dem unmittelbaren Abgang der linken Carotis vom Aortenbogen, natürlich nur, soweit Embolien vorliegen. HALLER-VORDEN 1943 faßte seine Ergebnisse folgendermaßen zusammen: Bei der Multiplen Sklerose nehmen die Herde ihren Ausgangspunkt von einem Gefäß; sie folgen in ihrer Ausdehnung aber nicht dem Verlauf des Gefäßes und entsprechen nicht seinem Versorgungsgebiet. Dagegen folgen die Entmarkungsherde bei der parainfektösen Encephalomyelitis kontinuierlich dem Verlauf der Gefäße.

Die meisten dieser Mitteilungen beziehen sich jedoch auf frühzeitig verstorbene Patienten, also wohl Patienten mit einer malignen oder sehr schweren Diphtherie. Dabei darf noch einmal auf die Ausführungen auf Seite 47 hingewiesen werden. Das Ausmaß der Toxinwirkung hängt von der Toxinmenge ab. Auch muß man in Rechnung stellen, daß durch eine toxische Herzmuskelschädigung eine sekundäre, indirekte hypoxämische Schädigung mitgewirkt haben kann.

Aus dem oben Gesagten geht hervor, wieviele verschiedene Möglichkeiten für die Entstehung zentralnervöser Komplikationen bei der Diphtherie diskutiert worden sind. Unter Berücksichtigung unseres Krankengutes erscheint uns eine allergische Entstehung der ZNS-Komplikationen bei der Diphtherie für diejenigen Fälle, bei denen eine Doppelerkrankung vorlag (Fall Si, Spi), und für die, bei denen eine initiale neuritische Erkrankungsphase abgelaufen ist (Fall Spi?, Ba, Ul) am ehesten diskutabel. Eine toxische Schädigung des Zentralnervensystems kann höchstens für die Fälle angenommen werden, die eine einmalige ZNS-Erkrankung geboten haben (Fall Schu). Auch die Möglichkeit eines unspezifischen Entstehungsmodus im Sinne einer Auslösung

durch Stress-Faktoren - wie Trauma, Blutungen, Krankheiten, serologische Reaktionen, Medikamente, Diät, Laktation oder Operationen (SELYE 1950/51) - muß eingeräumt werden (Fall Schu, He, Ba). Präzisere Aussagen lassen sich an Hand des uns zur Verfügung stehenden Krankengutes leider nicht treffen. Die Theorie des direkten Erregerebefalls als auslösende Ursache zentralnervöser Schäden, erscheint uns dagegen weniger wahrscheinlich. So hebt auch SPATZ 1930 hervor, daß der Nachweis von Erregern im Blut noch in keiner Weise gleichbedeutend mit einer Infektion des Zentralnervensystems sei. PETTE 1952 vertritt die Auffassung, daß der positive Bakterienbefund als Argument der Erregertheorie insofern nicht tragbar sei, als auch ohne parainfektiose Encephalomyelitis der jeweilige Krankheitserreger im Blut und unter gewissen Bedingungen sogar im Liquor aufgefunden werden konnte.

Auch die vasculäre Genese ist für die postdiphtherischen zentralen Komplikationen als weniger wahrscheinlich anzusehen. Vor allem erlaubt sie uns keine Erklärung derjenigen Erkrankungen, die progredient und schubweise verlaufen.

Wir haben in dieser Arbeit versucht, den Zusammenhang zwischen zentralnervösen Komplikationen und Diphtherie herauszustellen. Auf Grund der dargelegten Literatur und unserer eigenen klinischen Beobachtungen neigen wir zu der Auffassung, daß es neben dem polyneuritischen Krankheitsbild bei Diphtherie auch zentralnervöse Ausfälle gibt. Dieser Tatbestand sollte unseres Erachtens einen Hinweis dafür abgeben, in Zukunft bei Encephalomyelitiden verschiedenster Art in der Anamneseerhebung mehr als bisher auf eine Diphtherieerkrankung zu achten.

## ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde an Hand von 12 Patienten und Mitteilungen aus der Literatur erörtert, ob ein möglicher Zusammenhang zwischen Diphtherie und nachfolgenden zentralnervösen Ausfällen besteht. In der Literatur sind vorzugsweise encephalitische Krankheitsbilder beschrieben worden. Bei unseren Patienten handelte es sich um eine encephalitische, um eine encephalomyelitische und um 10 MS-artige Erkrankungen. In allen Fällen war das enge zeitliche Intervall zwischen Diphtherie und den Ausfällen des ZNS auffällig (gleichzeitig bis 8 Monate). Es wurde besonders auf die Fälle hingewiesen, die zweimal an einer Diphtherie erkrankten und erst nach der Zweiterkrankung zentralnervöse Komplikationen boten, und auch auf diejenigen Patienten, die unmittelbar im Anschluß an die Diphtherie mit bulbären Symptomen erkrankten und erst später Ausfälle der zentralnervösen Strukturen erkennen ließen.

Zur Frage der Genese postdiphtherischer zentralnervöser Komplikationen wurden mehrere Möglichkeiten diskutiert. Eine allergische Entstehung erschien uns für diejenigen unserer Fälle, bei denen eine Doppelerkrankung vorlag und für die Fälle, die zuerst einen polyneuritischen Schub durchgemacht hatten, am wahrscheinlichsten. Eine toxische Schädigung des ZNS wurde in den Fällen für möglich gehalten, die ein einmaliges zentralnervöses Krankheitsbild geboten hatten. Auch eine Auslösung durch Stress-Faktoren wurde erwogen. Der direkten Erregereinwirkung die entscheidende Rolle in der Genese der postdiphtherischen zentralnervösen Komplikationen zuzuschreiben, erschien uns wenig wahrscheinlich, da es in der Literatur Berichte darüber gibt,

daß auch ohne parainfektiöse Encephalomyelitis die Corynebakterien im Blut und Liquor nachgewiesen werden konnten. Es ist sicher richtig, daß es bei der Diphtherie zu Gefäßschädigungen kommen kann, jedoch geben uns diese Befunde keine Erklärung für die zentralnervösen Krankheiten, die progredient oder schubweise verlaufen.

Wenn auch die klinischen Gegebenheiten einen Zusammenhang zwischen Diphtherie und zentralnervösen Ausfällen nahe legen, so werden aber erst weitere Untersuchungen hierüber genauen Aufschluß geben können.

Herrn Privatdozent Dr. H. Ch. H o p f möchte ich meinen Dank aussprechen für die Überlassung des Themas sowie für die vielfältige Anleitung und Förderung bei der Abfassung dieser Arbeit.

Zu Dank verpflichtet bin ich Herrn Professor Dr. G. S c h a l t e n b r a n d , an dessen Klinik ich meine Arbeit ausführen durfte.

LITERATURVERZEICHNIS

- Bachmann, A. :        Sobre la afinidad cerebral de la toxina  
                         diftérica  
                         An.Fac.de med. de. Montevideo 18, 84 (1933)
- Bannwarth, A. :        Die entzündliche Polyneuritis mit dem  
                         Liquorsyndrom von Guillain und Barré  
                         Arch. Psych. 115, 566 (1943)
- Barberousse, C.M.    Encephalitis nach Diphtherie  
und Suarez, J.C.:    Arch. Pediatr. Uruguay 6, 186 (1935)
- Barros, E. :            Über die sogenannte spezifische Wirkung  
                         der Krampfgifte, insbesondere des Tetanus-  
                         giftes auf die motorischen Ganglienzellen  
                         des Rückenmarks  
                         Z. Neurol. 93, 720 (1924)
- Beer, A. :              Über Dispositionen zur Serumkrankheit  
                         Z. Kinderheilk. 60, 418 (1938/39)
- Beer, A. :              Die diphtherischen Nervenschädigungen  
                         Erg. inn. Med. 60, 657 (1941)
- Betzendahl, W.:        Die Verteilung der Diphtherieschäden auf  
                         das Nervensystem  
                         Arch.f.psychiatr.Nervenkr.Vol. 186, 234  
                         (1951)
- Bielig, R. und        Über die Wirkung von Diphtherie-Toxin auf  
L. Oelrich :            das Gehirn  
                         Z.Hyg. 119, 539 (1937)
- Bielig, R. und        Übergang bakterieller Toxine in das Gehirn  
Oelrich, L.:            Z.Hyg. 120, 103 (1937)
- Bielschowski, M.:    Experimentelle Untersuchungen über die Wir-  
                         kung des Diphtheriegiftes auf das Nerven-  
                         system  
                         Neurol. Zbl. 19, 638 (1900)

- Bodechtel, G. : Differentialdiagnose Neurologischer Krankheitsbilder  
Thieme Verlag Stuttgart (1958)
- Bolton, C. und S.H. Bown, : Pathological Changes in the Central Nervous System in Experimental Diphtheria  
Brain 30, 365 (1907)
- Bonhoff, F. : Über das Vorkommen von virulenten Diphtheriebazillen im Blut und in der Cerebrospinalflüssigkeit des Menschen  
Z.Hyg. 67, 3 (1910)
- Bouchut, L. und P. Durand : Paralysie diphthérique: Bacilles dans les centres nerveux et les racines des nerfs crâniens  
Lyon.méd. 131, 918 (1922)
- Campaille, G. : Contributo clinico allo studio dell'encefalite difterica  
Rinasc.med. 10, 521 (1933)
- Carlson, F.G. und H.W. Morgan : Diphtheritic Meningitis: Report of Case and Review of Literature  
J.A.M.A. 106, 1164 (April 4) (1936)
- Colonello, F. : Istogenesi formale e patogenesi generale delle paralisi difteriche tardive  
Gior.Mal.inf.parasitt. 5, 239 (1953)
- Da Rocha, J.N. : Cerebrale Läsionen aus diphtherischer Ursache, ein Fall von Erweichung des Putamens  
Arch. Pediatria 6, 613 (1934)
- De Lange, C. : Das Zentralnervensystem bei Diphtherie  
Ann. paediat. 165, 241 (1945)

- Dolgopol, V.B. u.  
S.H. Katz :           Encephalitis in diphtheria  
Amer. J. Path. 25, 818 (1949)
- Dolgopol, V.B. u.  
S.H. Katz :           Encephalitis in diphtheria  
Amer. J. Childr. 79, 640 (1950)
- Dreyfuss:           zitiert bei Jakubowitz:  
Über Veränderungen des Zentralnerven-  
systems bei Scharlach und Diphtherie  
Arb.neurol.Inst.Wien, 34, 136 (1932)
- Dynkin, A.L. :       Zur Pathogenese und Klinik der cerebra-  
len postdiphtherischen Lähmungen  
Jahrb. f. Kinderheilk. 78, 267 (1913)  
Erg. Heft
- Ederle, W. :         Allergie und Nervensystem  
Beihefte zur Med.Mschr.Heft 3,  
Stuttgart (1947)
- Espir, M.L.E.,  
S.M. Watkins,  
Smith von Honor:     Paroxysmal dysarthria and other tran-  
sient neurological disturbances in  
disseminated sclerosis  
J.Neurol.Neurosurg.Psychiatr. 29, 323  
(1966)
- Feiner, R.R. :       Experimental diphtheric paralysis  
J.immunol. 42, 273 (1941)
- Finley, K.H. :       Pathogenesis of encephalitis occurring  
with vaccination, variola and measles  
Arch.Neurol.Psychiatr. 39,1047 (1938)
- Förster, O. :       Meningocerebellarer Symptomenkomplex  
bei fieberhaften Erkrankungen  
Ztschr. f.Nervenheilkunde,Bd. 50, 88  
(1914)
- Fraenkel, E. :       Gehirn bei akuten Infektionskrankheiten  
Virch.Arch.,Bd. 194 (Beiheft) (1908)

- Franke : (zitiert bei Tellenbach, H.) :  
Diphtherie und diphtherische Nerven-  
schäden  
Dtsch.Z.Nervenheilk., 165, 557 (1951)  
Z.klin. Med., 142, (1943)
- Friedemann, U. und  
Elkeles, A. : Über cerebrale Immunisierung gegen  
Diphtherie-Toxin  
Klin.Wschr. 1907 (1930)
- Friedemann, U. und  
A. Elkeles : Über die Permeabilität der Blut-Hirn-  
schranke für Bakteriengifte: Experi-  
mentelle Untersuchungen über die Diph-  
therie-Vergiftung  
Z.exper.Med. 74, 293 (1930)
- Fuchs, F.E. : Über einen Fall einer postoperativen  
Meningitis diphtherica  
Mschr. Ohrenheilkunde, 67, 310 (1933)
- Gärtner, H. : Corynebacteriaceae.  
Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiolo-  
gie von H. Reploh und H.J. Otte  
Fischer Verlag, Stuttgart, 308 (1965)
- Gerson : zitiert bei Jakubowitz, A.:  
Über Veränderungen des Zentralnerven-  
systems bei Scharlach und Diphtherie  
Arb.neurol.Inst.Wien, 34, 136 (1932)
- Glanzmann, E.: Die nervösen Komplikationen der Vari-  
zellen, Variola und Vaccine  
Schweiz.med.Wschr. 57, 145 (1927)  
und 59 (1928)
- Glanzmann, E. und  
S. Saland: Seltene postdiphtherische Lähmungen  
Schweiz.med.Wschr. I, 2, (1935)
- Glaser, J.: Diphtheriebazillen als Meningitiser-  
reger  
Münch.med.Wschr. 26, 836 (1917)

- Glaser, H. : Zur Histologie und Pathogenese der diphtherischen Lähmungen  
Z.Neur. 164, 707 (1939)
- Globus, J. : Über symptomatische Chorea bei Diphtherie  
Zeitschr. f.d.ges. Neurol.u.Psychiatr., 85, 414 (1923)
- Grewing, H. und A. Stender : Über Carotis interna-Verschluß bei Diphtherie  
Dtsch.Z.Nervenheilk., 160, 99 (1949)
- Habermann, H. : Zentralnervöse Schäden nach Diphtherie-Schutzimpfung mit Al.F.T.  
Nervenarzt 23, 390 (1952)
- Hall, W.E.B.: Diphtheria and Acute Toxic Encephalitis, with Report of a Case  
Canad.M.A.J., 26, 566 (1932)
- Hallervorden, J. : Encephalitis und Polyneuritis  
Nervenarzt, 16, 417 (1943)
- Hallez, J., Marcel Bloch und Foix : zit. bei Jakubowitz:  
Bull. et mem. de la Soc.méd.des hop.de Paris, Jg. 30 (1914)
- Hallez, G.L. et Genin : Zit. bei Jakubowitz :  
Bull. de la Soc. de Pédiatr. de Paris, Nr. 4 (1921)
- Hallez, G.L. : zit. bei Jakubowitz :  
Paris méd., Jg. 12, Nr. 6 (1922)
- Hechst, B. : Über pathologisch-anatomische Veränderungen im Nervensystem bei postdiphtherischen Nervenerkrankungen  
Arch.f.Psychiatr., 101, 1 (1934)

- Hoesslin, V. : Über Multiple Sklerose  
Nervenarzt , 580 (1935)
- Jakob, A. und  
E. Trömner : Epidiphtherische Bulbärlähmung  
Ztschr.f.d.ges.Neurol.u.Psychiatr., 15,  
18 (1913)
- Jakubowitz, A. : Über Veränderungen des Zentralnerven-  
systems bei Scharlach und Diphtherie  
Arb.neurol.Inst.Wien, 34, 136 (1932)
- Kaeser, H.E. : Funktionsprüfungen peripherer Nerven  
bei experimentellen Polyneuritiden und  
bei der Wallerschen Degeneration  
Dtsch.Z.Nervenheilk. 183, 268 (1962 a)
- Kaeser, H.E. : Die experimentelle diphtherische Poly-  
neuritis  
Bibliotheca Psychiatrica et Neurologica,  
Fasc. 120 (1963)
- Kersting, G. und  
E. Pette : Die experimentelle Polyneuritis  
Dtsch.Z.Nervenheilk. 179, 333 (1959)
- König : zit. bei Jakubowitz:  
Über Veränderungen des Zentralnerven-  
systems bei Scharlach und Diphtherie  
Arb.neurol.Inst.Wien, 34, 136 (1932)
- Leede, G. : Die Hemiplegia postdiphtherica  
Z.Kinderheilk. 8, 88 (1913)
- Levy, Maurice et  
Lelourdry : Hémiplégie diphthérique  
Bull.Soc. Pédiatr., Paris 28, 522 (1930)
- Liessens, P. : Sur les complications nerveuses périphé-  
riques des vaccinations. Une paralysie  
amyotrophiques après vaccination anti-  
diphthérique  
Acta Neurol.et Psychiatr.Belg., 49, 741  
(1949)

- Lindsen, C.E. : Experimental "allergical" encephalitis  
Brain, 72, 517 (1949)
- Matheis, K. : Ein Fall von postdiphtherischer Hemiplegie im Kindesalter  
Dissertation, Köln (1921)
- Meregalli, E. und M. Cazzaniga : Considerazioni su di un raro caso di epilessia conseguente ad encefalite difterica  
Sist.nerv. 12, 370 (1960)
- Meyer, P. : Anatomische Untersuchungen über die diphtherischen Lähmungen  
Virch.Arch. 85, 181 (1881)
- Miller, H.G. und J.L. Gibbons : Familial recurrent encephalomyelitis  
Ann.Int.Med. 40, 755 (1954)
- Misch, W. : Über Hemiplegie bei Diphtherie  
Neurol.Zbl. 22, 914 (1916)
- Mogilnitzki, B. : Die Veränderungen der sympathischen Ganglien bei Infektionskrankheiten  
Virch.Arch. 241, 298 (1923)
- Mogilnitzki, B. : Pathologische Anatomie des vegetativen Nervensystems bei Scharlach und Diphtherie  
Z.Neur. 91, (1924)
- Morgan, J.M. : Allergic encephalomyelitis in monkeys in response to injections of normal monkey nervous tissue  
J.exp.Med. 85, 131 (1937)
- Mühlenkamp, P. : Über die nervösen Komplikationen bei Diphtherie. Beobachtungen an 4937 Diphtherie-Kranken  
Klin.Wschr. II, 1424 (1934)

- Notti, H.J. : Hemiplejía derecha con afasia motriz  
post-diftérica  
Semana méd. I, 1392 (1936)
- Oertel, H. : Diphtherie  
Dtsch.Arch.klin.Med. 1871
- Pette, H. : Die akut entzündlichen Erkrankungen  
des Rückenmarks  
Georg Thieme Verlag, Leipzig (1942)
- Pette, H. und  
H. Kalm: Meningoencephalomyelitis bei Diphtherie  
Handbuch der inneren Medizin V<sub>3</sub>, 203  
(1953)  
Springer Verlag Berlin-Göttingen-Hei-  
delberg
- Pette, E. und  
H. : Fortschritte in der Erkennung der Pa-  
thogenese der Polyneuritis  
Regensburg.Jb.ärztl.Fortbild., 10, 252  
(1962)
- Pockels, W. : Diphtheriebazillen im Liquor  
Mschr. Kinderheilk. 49, 394 (1931)
- Porta, V. : Rare complicazioni nervose della difteri-  
te  
Policlinico Sez.prat. 20, 911 (1939)
- Preis, H. : Beiträge zur Anatomie der diphtherischen  
Lähmungen  
Dtsch.Z.f.Nervenheilk. 6, 95 (1895)
- Querido, A. : Encephalitis nach Diphtherie  
Nederlandsch tijdschr.v.geneesk. Jg.72,  
1. Hälfte, Nr. 2, 181 (1928)
- Reiche, W. : Eine durch Diphtheriebazillen und Strep-  
tokokken bedingte Meningitis  
Mnch.Med.Wschr. 16, (1916)

- Reye, E. : Untersuchungen über Zerebrospinalflüssigkeit an der Leiche  
Virch.Arch. 216, H. 3, 424 (1914)
- Rhigetti, R. : Sulle alterazioni dei centri nervosi provocati della tossina difterica  
Riv.Pat.nerv. 14, 9 (1909)
- Roudinesco, J. : Les lésions encéphalitiques de la diphthérie  
Thesis Paris (1933)
- Sabolotnoff : Pathologie der Nervenzellen bei Typhus und Diphtherie  
Zbl. med. Wiss. (1903)
- Sawada : Die Veränderungen der weichen Hirnhaut bei akuten Infektionskrankheiten  
Virch.Arch. 166, 485 (1901)
- Saxl, O. : Ein Fall von Hemiplegie nach Diphtherie  
Med.Klinik 1, Heft 9, 307 (1930)
- Schaltenbrand, G. : Multiple Sklerose  
Med.Welt Nr. 13 (1938) und  
Dtsch.med.Wschr., 176 (1943)
- Schaltenbrand, G. : Die Nervenerkrankungen  
Thieme Verlag, Stuttgart (1951)
- Scheid, W. : Zur Nosologischen Stellung der post-diphtherischen Polyneuritis  
Festschrift Kurt Schneider, 250 (1947)
- Scheid, W. und H. Wieck : Klinische Befunde bei Diphtherielähmungen im Hinblick auf die Frage der Pathogenese  
Fortschr.Neur. 17, 503 (1949)

- Scheid, W. :                   Diphtherielähmungen und Liquorver-  
änderungen  
Nervenarzt 22, 81 (1951)
- Scheid, W. und  
G. Peters :                   Über tödlich verlaufene Diphtherie-  
lähmungen, unter besonderer Berück-  
sichtigung der anatomischen Befunde  
Dtsch.Z.Nervenheilk. 167, 355 (1952)
- Scheid, W. und  
H. Wieck :                   Ergebnisse systematischer Untersuchungen  
über die Ursache der zeitweiligen Häu-  
fung neurologischer Diphtherie-Kompli-  
kationen  
Schweiz.Arch.Neurol. 69, 269 (1952)
- Scheller, H. :                im Handbuch der inneren Medizin, IV.  
Auflage, 5.Band, 2. Teil, 253 (1953)  
Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidel-  
berg
- Schliak, H. :                Zur Frage Trauma und Multiple Sklerose:  
Verschlimmerung mit tödlichem Verlauf  
nach Trepanation  
Nervenarzt 24, 35 (1935)
- Schmidt, H. und  
Stockhusen :                Über die Bindung von Diphtherie-Gift  
an Gewebszellen und dessen Lösungsmög-  
lichkeiten durch Antitoxin  
Dtsch.med.Wschr. I, 966 (1936)
- Schrader, A. und  
Miescher, P. u.  
K.O. Vorlaender :           Immunopathologie in Klinik und Forschung  
Stuttgart, Thieme Verlag:1961, S.579 ff
- Schrank, P. :                Bulbäre Encephalitis bei Diphtherie  
Dtsch.Z.Nervenheilk. 144, 261 (1937)
- Selye, H. :                 Physiology and Pathology of Exposure  
to Stress  
Acta.inc. (1950)

- Selye, H. :           Annual Report on Stress  
Acta inc. Montreal, Canada, 29 u.383  
(1951)
- Serog, G. :           Cerebellare Ataxie nach Diphtherie  
Med. Klinik, 48 (1916)
- Sommerfeldt, P. :    Die Verbreitung der Diphtherie im Herz-  
blut und in den Organen  
Arch. Kinderheil. 60 u. 61, Festschrift  
f. Adolf Baginsky, 6, 698 (1913)
- Spatz, H. :           Entzündliche Veränderungen in der Me-  
dulla oblongata bei Diphtherie  
In Bumkes Handbuch der Geisteskrankhei-  
ten, Bd. XI, spezieller Teil VII, Die  
Anatomie der Psychosen, S.192 (1930)  
Springer, Berlin
- Ströder, J. :        Die Schrankendichte intrakranieller  
Capillarbezirke bei experimenteller  
diphtherischer Intoxikation. Zugleich  
ein Beitrag zur Blut-Liquor- und der  
Blut-Hirn-Schranke  
Z.exper.Med. 110, 753 (1942)
- Ströder, J. :        Untersuchungen über Permeabilitäts-  
probleme bei diphtherischer Intoxikation  
(Studien zur Pathophysiologie der diph-  
therischen Intoxikation)  
Klin.Wschr. I, 303 (1942)
- Ströder, J. und  
H. Niggemeyer :     Diphtherie  
Aus Handbuch der Kinderheilkunde von  
H. Opitz u. F. Schmidt, V. Band  
Springer Verlag Berlin-Göttingen-Hei-  
delberg (1963)

- Taranto, L. :           Emiplegia postdifterica  
Riv. 44, 903 (1936)
- Van Bogaert, L. :       Les manifestations nerveuses du cour  
des maladies eruptives  
Rév. Neurol. 1, 150 (1933)
- Sturm, A. :            Grundbegriffe der inneren Medizin.  
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart  
10. Auflage (1963)
- Weichsel, M. und  
H. Salfeld:           Der Übergang von Diphtherietoxin ins  
Gehirn  
J.inf. Dis. 61, 73 (1937)
- Wieck, H.H. :          Probleme der Polyneuritis  
Fortschr. Neurol. 23, 379 (1955)
- Wildführ, M. :        Zur Frage des cerebralen Diphtherie-  
Todes  
Zeitschr.f.d.ges.inn.Med. 3, 267 (1948)
- Worster-Drough, C.  
und Hill, T.R. :       Double hemiplegia following diphtheria  
Proc.of the royal Soc.Med., 24, 320.  
(1931)

## LEBENS LAUF

Am 2.7.1942 wurde ich, Siegrun Gertrud Erna K a l k b r e n -  
n e r als Tochter des Marinestabsarztes Dr.med. Gerhard Kalk-  
brenner und seiner Ehefrau Ingeborg, geb. Gohr, in Stralsund  
geboren.

Von Ostern 1949 - 1955 besuchte ich die Grundschule und an-  
schließend das neusprachliche Gymnasium im Alstertal zu  
Hamburg, das ich am 24.1. 1962 mit dem Zeugnis der Reife  
verließ.

Mit dem Sommersemester 1962 begann ich das Studium der  
Medizin an der Justus-Liebig-Universität zu Gießen, wo ich  
meine vorklinische Ausbildung erhielt und am 20.10.1964  
das Physikum bestand. Seit dem Wintersemester 1964/65  
studiere ich an der Bayerischen Julius-Maximilians Universi-  
tät zu Würzburg und habe hier nach dem Sommersemester 1967  
mein Medizinisches Staatsexamen abgelegt.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit  
selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur  
keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner  
anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bear-  
beitung erhalten habe.

Siegrun Kalkbrenner





**BÖHLER-DRUCK**

87 WÜRZBURG, Wirsbergstr. 10

Tel. 54143